



Defek Kartilago SENDI LUTUT

EVALUASI, DIAGNOSIS, DAN TATA LAKSANA TERKINI



PENULIS **DWIKORA N. UTOMO**

EDITOR **FERDIANSYAH MAHYUDIN**

Defek Kartilago SENDI LUTUT

EVALUASI, DIAGNOSIS, DAN TATALAKSANA TERKINI

Pasal 113 Undang-undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta:

- (1) Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).
- (2) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
- (3) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).
- (4) Setiap Orang yang memenuhi unsur sebagaimana dimaksud pada ayat (3) yang dilakukan dalam bentuk pembajakan, dipidana dengan pidana penjara paling lama 10 (sepuluh) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp4.000.000.000,00 (empat miliar rupiah).

Defek Kartilago SENDI LUTUT

EVALUASI, DIAGNOSIS, DAN TATALAKSANA TERKINI

Dr. Dwikora Novembri Utomo, dr., Sp.OT(K)



Airlangga University Press
Pusat Penerbitan dan Percetakan UNAIR

Defek Kartilago Sendi Lutut: Evaluasi, Diagnosis, dan Tatalaksana Terkini

Dwikora Novembri Utomo

Perpustakaan Nasional RI. Data Katalog Dalam Terbitan (KDT)

Utomo, D.N.

Defek Kartilago Sendi Lutut: Evaluasi,
Diagnosis, Dan Tatalaksana Terkini/Dwikora
Novembri Utomo. -- Surabaya: Airlangga University
Press, 2018.

xii, 76 hlm. ; 23 cm

ISBN 978-602-473-018-5

1. Kartilago.

I. Judul.

612.751 7

Penerbit

AIRLANGGA UNIVERSITY PRESS

No. IKAPI: 001/JTI/95

No. APPTI: 001/KTA/APPTI/X/2012

AUP 757.4/06.18 (0.01)

Layout: Akhmad Riyanto

Editor: Dr. Ferdiansyah Mahyudin, dr., Sp.OT(K)

Kampus C Unair, Mulyorejo Surabaya 60115

Telp. (031) 5992246, 5992247

Fax. (031) 5992248

E-mail: adm@aup.unair.ac.id

Dicetak oleh:

Pusat Penerbitan dan Percetakan Universitas Airlangga (AUP)
(OC 167/02.18/AUP-A1E)

Cetakan pertama — 2018

Dilarang mengutip dan/atau memperbanyak tanpa izin tertulis dari
Penerbit sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apa pun.

PRAKATA

Assalaamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh,

Syukur *Alhamdulillah* kami panjatkan ke hadirat Allah SWT, Tuhan Yang Maha Esa karena hanya dengan rahmat dan karunia-Nya lah kami dapat menyelesaikan buku berjudul "*Defek Kartilago Sendi Lutut. Evaluasi, Diagnosis, dan Tata Laksana Terkini*" ini. Hal yang senantiasa menjadi kebahagiaan dan kebanggaan bagi seorang ahli ortopedi ialah kemampuan berbagi wawasan, pengetahuan, dan keterampilan kepada sesama sejawat sekalian.

Kerusakan kartilago sendi menjadi topik menarik, mengingat semakin tingginya usia harapan hidup manusia. Tingginya usia harapan hidup ini merupakan imbas dari perkembangan teknologi kesehatan yang semakin mampu mengendalikan berbagai kausa utama morbiditas dan mortalitas, khususnya infeksi dan trauma. Namun, bagaikan pisau bermata dua, semakin panjang usia seseorang maka risiko penyakit degeneratif semakin membayangi kehidupan seseorang. Sebagai contoh yang banyak dijumpai yakni kasus osteoarthritis lutut, yang merupakan manifestasi utama dari kerusakan kartilago sendi.

Sampai saat ini belum ada pendekatan terapi yang benar-benar menghasilkan perbaikan menyeluruh terhadap kerusakan kartilago sendi, mengingat kondisi struktural kartilago yang tidak memiliki aliran pembuluh darah, persarafan, dan saluran limfatik. Aliran darah sangat penting dalam perbaikan kerusakan jaringan, terutama dalam fungsinya sebagai perantara berbagai sel-sel endogen untuk mencapai lokasi kerusakan. Akibatnya, berbagai metode dan pendekatan terapi kerusakan kartilago menemui berbagai hasil yang kurang menggembirakan. Hal ini semakin menantang para ahli ortopedi dalam berlomba menemukan pendekatan terapi yang komprehensif.

Melalui buku ini, kami mengajak para pembaca untuk memahami kerusakan kartilago sendi secara mendalam, mulai dari anatomi dan fisiologi, etiologi, proses perjalanan penyakit, kiat diagnosis, manajemen dan terapi, serta berbagai kemajuan dalam dunia kedokteran regeneratif untuk

memperbaiki kerusakan kartilago sendi. Kami jabarkan secara mendalam dan menyeluruh, semata-mata demi usaha bersama dalam memperbaiki kerusakan kartilago sendi.

Akhirul kalam, semoga sedikit wawasan, pengetahuan, dan keterampilan mengenai kerusakan kartilago sendi ini menjadi manfaat bagi peserta pendidikan subspesialis konsultan *hip* dan *knee*. Kami mohon maaf sekiranya masih terdapat berbagai kekurangan dalam penulisan buku ini. Berbagai masukan berupa kritik dan saran senantiasa kami nantikan demi kemajuan bersama menyongsong penanganan kerusakan kartilago sendi yang lebih baik dan menyeluruh.

Wassalaamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh.

Surabaya, Januari 2018

Penulis

Dr. Dwikora Novembri Utomo, dr., Sp.OT(K)

DAFTAR ISI

Prakata	v
Daftar Gambar	ix
BAB I ANATOMI DAN FISILOGI KARTILAGO SENDI	1
A. Anatomi Kartilago Sendi	1
1. Struktur kartilago sendi.....	1
2. Kondrosit.....	4
3. Matriks ekstraseluler dan makromolekul.....	4
B. Fisiologi Kartilago Sendi.....	6
1. Nutrisi kartilago sendi	6
2. Respons kartilago sendi terhadap tekanan.....	7
3. <i>Remodelling</i> internal dari matriks ekstraseluler.....	9
BAB II PENYEBAB DAN PREVALENSI KERUSAKAN KARTILAGO SENDI	11
A. Penyebab.....	11
B. Prevalensi	13
BAB III PATOFISILOGI DEFЕК PADA KARTILAGO SENDI.....	17
BAB IV PENEGAKAN DIAGNOSIS PADA DEFЕК KARTILAGO SENDI LUTUT	21
A. Anamnesis	21
B. Pemeriksaan Fisik	22
C. Pemeriksaan Penunjang	23
1. <i>Plain X-ray</i>	23
2. <i>MRI (Magnetic Resonance Imaging)</i>	24
3. Artroskopi	26
BAB V PENATALAKSANAAN PADA DEFЕК KARTILAGO SENDI	29
A. Mikrofraktur.....	30
1. Latar Belakang.....	30
2. Indikasi.....	30

3.	Prosedur	31
4.	Hasil	32
B.	<i>Osteochondral Autograft Transfer (OAT)</i>	33
1.	Latar Belakang.....	33
2.	Indikasi.....	33
3.	Prosedur	35
4.	Hasil	35
C.	<i>Osteochondral Allograft Transplantation (OCA)</i>	36
1.	Latar belakang.....	36
2.	Indikasi.....	37
3.	Prosedur	39
4.	Hasil	39
D.	<i>Autologous Chondrocyte Implantation (ACI) dan Matrix-induced Autologous Chondrocyte Implantation (MACI)</i>	40
1.	ACI.....	40
2.	MACI.....	42
BAB VI	REKAYASA JARINGAN KARTILAGO SENDI.....	45
A.	Sel, Matriks (<i>Scaffold</i>), dan Sinyal <i>Growth Factor</i>	47
1.	Sel	47
2.	Matriks (<i>Scaffold</i>)	48
3.	Sinyal <i>Growth Factor</i>	48
B.	<i>Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells (BM-MSCs)</i>	50
C.	<i>Freeze-Dried Bovine Cartilage Powder (FDBC Powder)</i>	52
D.	<i>Platelet Rich Plasma (PRP)</i>	54
E.	Laporan Kasus RSUD Dr. Soetomo.....	55
F.	Tata Laksana Kerusakan Kartilago Sendi di Malaysia <i>Take Home Message</i>	59 62
DAFTAR PUSTAKA		63

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1	Skema penampang kartilago sendi sehat: A. organisasi seluler di zona kartilago sendi; B. formasi serat kolagen	2
Gambar 1.2	Kartilago sendi dengan tanda degenerasi ringan dari kondilus medial femoralis.....	3
Gambar 1.3	Zona Matriks Ekstraseluler.....	5
Gambar 1.4	Matriks ekstraseluler kartilago sendi. Dua makromolekul bantalan utama ada pada kartilago sendi: kolagen (terutama tipe II) dan proteoglikan (terutama aggrecan).....	6
Gambar 1.5	Respons kartilago sendi terhadap pemberian beban mekanis	8
Gambar 1.6	Diagram tegangan-regangan untuk kartilago sendi selama pemberian beban tarik. Representasi skematis di sebelah kanan menggambarkan orientasi fibril kolagen sebagai respons terhadap pemberian beban	8
Gambar 1.7	Gambaran skematis komponen utama kartilago sendi saat beban jaringan dihilangkan (A) dan saat beban tarik diterapkan (B). Saat jaringan diberi beban, fibril kolagen sejajar sepanjang sumbu ketegangan	9
Gambar 1.8	<i>Remodelling</i> internal dari matriks ekstraseluler. IL menunjukkan interleukin; TNF: faktor nekrosis tumor; dan TIMP, penghambat jaringan metaloprotease	10
Gambar 2.1	Osteokondritis (a) dan Osteonekrosis (b) merupakan penyebab dari kerusakan fokal pada kerusakan kartilago	12
Gambar 3.1	Lingkar deformasi pada tulang rawan dan kegagalan kolagen	18
Gambar 3.2	Pemeriksaan radiografi pada lokasi klasik OCD, pada permukaan posterolateral dari kondilus femoralis. (A) Anteroposterior view. (B) Lateral view. (C) Posteroanterior view (tunnel)	19
Gambar 4.1	<i>Range of Motion</i> yang normal.....	22

Gambar 4.2	Kesejajaran tibiofemoral, terkadang terdapat varus maupun valgus	22
Gambar 4.3	<i>Wilson's Test</i>	23
Gambar 4.4	Defek kartilago (panah kuning) pada pemeriksaan MRI konvensional irisan koronal sendi lutut	25
Gambar 4.5	A. Potongan sagital sendi lutut pada MRI konvensional; B. Potongan sagital sendi lutut pada dGEMRIC <i>scan</i>	26
Gambar 4.6	A. Kondral flap pada pemeriksaan artroskopi sendi pinggul; B. Defek kartilago pada pemeriksaan sendi panggul	27
Gambar 5.1	Algoritma Terapi Defek Kartilago Sendi Lutut.....	30
Gambar 5.2	Prosedur bedah mikrofraktur	31
Gambar 5.3	<i>Osteochondral Autograft Transfer</i> (OAT). (a) lesi dari kondilus lateral femur setelah <i>debridement</i> dan (b) dilakukan OAT menggunakan teknik mosaikplasti	34
Gambar 5.4	<i>Osteochondral Autograft</i> (Mosaikplasti).....	34
Gambar 5.5	Transplantasi alograf osteokondral	37
Gambar 5.6	Transplantasi Alograf Osteokondral. 1. Inseri guide pin secara tegak lurus pada daerah kartilago sendi yang defek; 2. Inseri plug alograf osteokondral ke tempat defek; 3. Pemasangan sekrup untuk memfiksasi graft.	38
Gambar 5.7	Contoh full-thickness defect pada patela diobati dengan <i>Autologous Chondrocyte Implantation</i> (ACI).....	41
Gambar 5.8	Representasi skematis (A) <i>open approach</i> (ACI); (B) <i>mini-open approach</i> (MACI); (C) <i>arthroscopic approach</i> (MACI).....	43
Gambar 6.1	Alternatif terapi kerusakan organ/jaringan	45
Gambar 6.2	Skema trias rekayasa jaringan.....	46
Gambar 6.3	Empat kelas sumber sel induk untuk rekayasa jaringan	48
Gambar 6.4	Proliferasi, diferensiasi dan transdiferensiasi MSC menjadi berbagai jaringan.....	51
Gambar 6.5	Urutan peristiwa dari isolasi sel punca untuk implantasi pada rekayasa jaringan.....	53
Gambar 6.6	MRI genu pasien usia 17 tahun dengan defek osteokondral pada kondilus medial femur	57
Gambar 6.7	Gambaran artroskopik genu pasien usia 17 tahun dengan defek osteokondral pada kondilus medial femur	57
Gambar 6.8	Defek osteokondral pada kondilus medial femur	58

Gambar 6.9	Prosedur restorasi defek osteokondral di RSUD Dr. Soetomo	58
Gambar 6.10	MRI genu post-operatif	59
Gambar 6.11	Kondisi klinis pasien post-operatif.....	59
Gambar 6.12	Tindakan mikrofraktur per artroskopik dan injeksi sel induk mesenkimal pada pasien dengan defek osteokondral pada sendi patelofemoral	60
Gambar 6.14	Perbandingan radiografis kartilago sendi lutut sisi medial sebelum (kiri) dan sesudah (kanan) perbaikan menggunakan prosedur HTO dan injeksi PBSC.....	62
Gambar 6.13	Outcome yang diamati melalui artroskopi dan penilaian histologik dari kartilago sisi kondilus medial femur dan plateau medial tibia pada seorang pasien berusia 49 tahun.....	62
Gambar 6.14	Perbandingan radiografis kartilago sendi lutut sisi medial sebelum (kiri) dan sesudah (kanan) perbaikan menggunakan prosedur HTO dan injeksi PBSC.....	62

BAB I

ANATOMI DAN FISILOGI KARTILAGO SENDI

A. Anatomi Kartilago Sendi

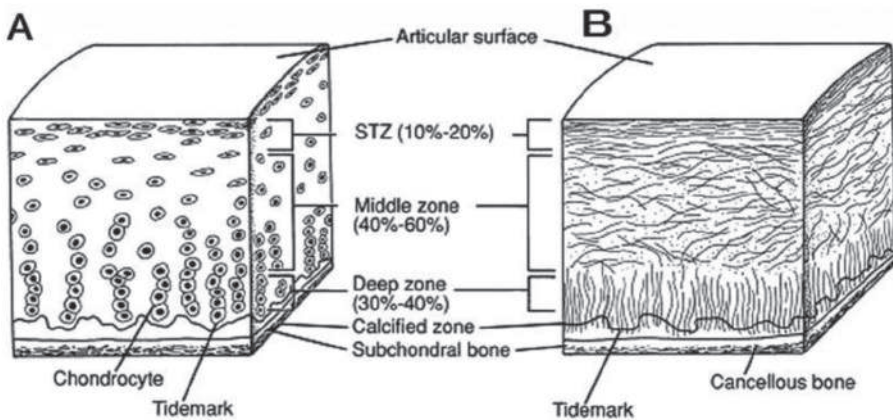
Ujung artikulasi sendi diartrodial dilapisi oleh kartilago hialin. Kartilago sendi bersifat hiposeluler, aneural, alimfatik, dan avaskular. Jaringan ikat yang unik ini berfungsi sebagai bahan elastis yang bertanggung jawab terhadap ketahanan terhadap gaya tekan, distribusi beban, dan bersama dengan cairan sinovial memungkinkan gerakan tanpa gesekan dari permukaan tulang pembentuk komponen sendi.⁽¹⁾

Kartilago sendi terdiri atas sejumlah kecil sel spesifik, yakni kondrosit, yang terletak di matriks ekstraseluler mengandung air dan makromolekul, termasuk protein kolagen, proteoglikan, dan protein nonkolagen. Kondrosit bervariasi dalam jumlah, ukuran, dan bentuk, tergantung pada lapisan kartilago, serta bertanggung jawab atas produksi, organisasi, dan pemeliharaan matriks ekstraseluler. Sifat biologis dan mekanis kartilago sendi bergantung pada interaksi antara kondrosit dan matriks ekstraselulernya. Struktur spesifik dari matriks kartilago sendi memiliki kekuatan dan elastisitas yang memungkinkannya untuk menyerap dan mendistribusikan gaya atau beban. Kondrosit dapat merasakan perubahan komposisi matriks ekstraseluler dan meresponsnya dengan memengaruhi keseimbangan metabolisme internal yang berkesinambungan.⁽¹⁾

1. Struktur kartilago sendi

Kartilago sendi terdiri dari empat lapisan, diantaranya adalah zona kartilago superfisial, zona transisi, zona dalam, dan zona kalsifikasi (Gambar 1.1). Sel dalam berbagai lapisan berbeda dalam ukuran, bentuk, dan aktivitas metabolik. Pada manusia dewasa, kerapatan sel paling tinggi pada permukaan sendi dan menurun dengan meningkatnya jarak dari permukaan. Lapisan

superfisial mengandung kolagen dan air dengan konsentrasi yang semakin menurun pada lapisan di bawahnya.^(1,2)



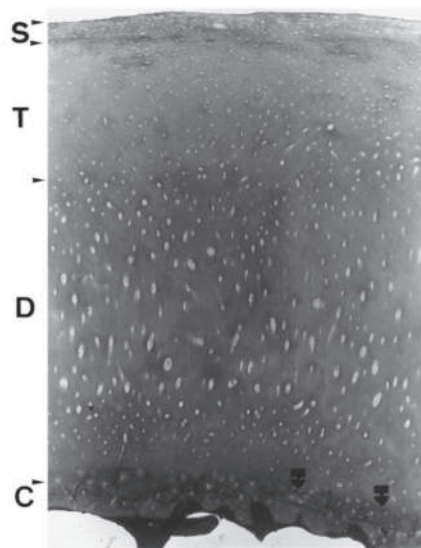
Gambar 1.1 Skema penampang kartilago sendi sehat: A. organisasi seluler di zona kartilago sendi; B. formasi serat kolagen.⁽³⁾

Zona superfisial merupakan zona kartilago yang paling tipis. Terdiri dari kondrosit yang rata dengan konsentrasi air tertinggi, kadar proteoglikan rendah, dan serat-serat kolagen seragam padat yang berdiameter tipis. Zona ini terdiri dari dua lapisan kolagen. Lapisan pertama dikenal sebagai lamina splendens, terdiri dari fibril halus yang menutupi permukaan sendi dalam bentuk kumpulan serat kolagen yang disatukan satu sama lain untuk memberi sifat mekanis pada jaringan. Lapisan kedua terdiri dari serat kolagen yang disusun tegak lurus terhadap permukaan sendi.⁽²⁾

Zona transisi (*intermediate* atau *middle zone*) terdiri dari kondrosit bulat yang dikelilingi oleh matriks ekstraseluler. Serat kolagen disusun secara acak dan kandungan proteoglikan meningkat. Pada zona ini terjadi transisi ketahanan dari *shearing forces* layer superfisial ke *compression forces* pada layer yang lebih dalam.^(1,2)

Zona dalam (zona radial) adalah zona terluas pada kartilago sendi. Serat kolagen tersusun tegak lurus terhadap permukaan sendi yang berfungsi untuk mendistribusikan tekanan dan ketahanan terhadap *compression forces*. Kandungan proteoglikan tinggi dan konsentrasi airnya paling rendah. Kondrosit tersusun kolumnar, paralel terhadap serat kolagen, dan tegak lurus pada garis sendi.^(2,3)

Garis bergelombang dan tidak beraturan yang dikenal sebagai *tidemark* memisahkan zona dalam dari zona kalsifikasi. *Tidemark* ini terdiri dari sekelompok fibril yang berfungsi sebagai pengikat fibril kolagen zona nonkalsifikasi ke zona kalsifikasi. Jarak sempit dalam *tidemark* berisi saluran untuk nutrisi. Kontur *tidemark* sangat bervariasi. Iregularitas berhubungan dengan lesi degeneratif yang meluas dan paling menonjol di daerah perifer persendian (*non-weight-bearing area*) (lihat Gambar 1.2). Pada Gambar 1.2, dapat dilihat degenerasi ringan kartilago kondilus medial femur pada wanita berusia 60 tahun yang menerima endoprostesis total lutut karena *gonarthrosis* lanjut. Di daerah perifer *non-weight-bearing*, kontur *tidemark* ganda dan tidak beraturan (panah hitam di kanan bawah) dan empat zona kartilago terlihat jelas: (s) superfisial, (t) transisi, (d) dalam, dan (c) zona kalsifikasi. ⁽¹⁾



Gambar 1.2 Kartilago sendi dengan tanda degenerasi ringan dari kondilus medial femoralis ⁽²⁾

Zona kalsifikasi ditandai dengan kondrosit bulat yang terletak di lakuna yang tidak terkalsifikasi dan tidak terdapat proteoglikan. Serat kolagen tersusun tegak lurus terhadap permukaan sendi dan terletak dalam matriks kalsifikasi. Tulang subkondral sangat tipis di sebagian besar area dan tampak sejajar dengan sendi. Dari kartilago, kekuatan dinamis ditransmisikan ke

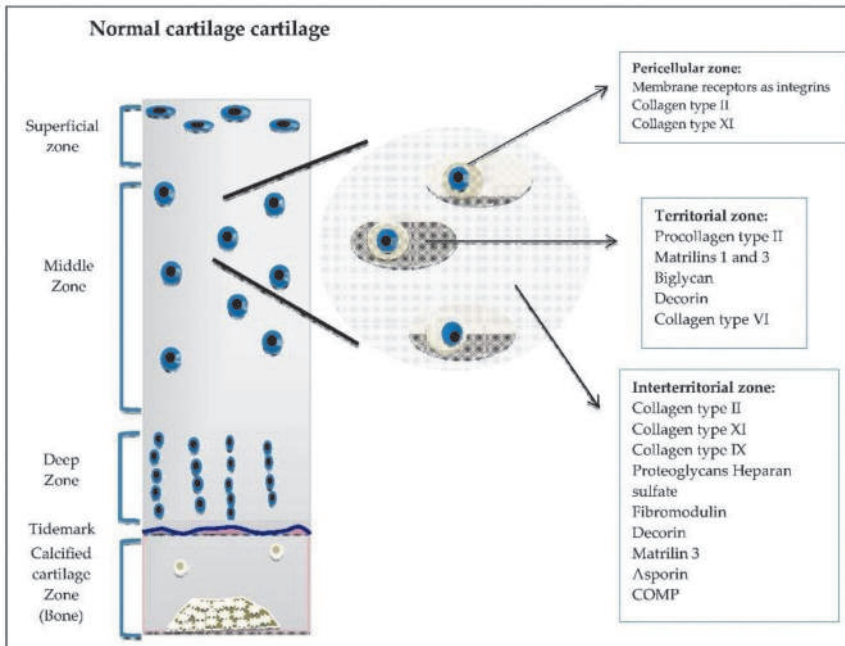
korteks subkondral yang lebih tipis daripada tulang kortikal dan dapat berubah bentuk sampai batas tertentu.^(1,2)

2. Kondrosit

Kondrosit berasal dari sel mesenkim yang terdiferensiasi, pada manusia dewasa terhitung sekitar 1% dari volume jaringan. Sel-sel ini menghasilkan matriks ekstraseluler dan meregulasi protein kolagen, proteoglikan, dan nonkolagen menjadi struktur yang sangat teratur. Aktivitas metabolisme kondrosit berbeda di berbagai lapisan kartilago. Sebagai contoh, sel-sel di zona superfisial menyintesis proteoglikan agregat dan nonagregat dengan jumlah yang relatif berbeda dibandingkan kondrosit di lapisan yang lebih dalam. Kondrosit menerima sinyal mekanis, listrik, dan fisikokimia yang dikirim melalui matriks ekstraseluler dan meresponsnya dengan mengatur aktivitas metabolik kondrosit di dalamnya. Kerja dari kondrosit juga dipengaruhi oleh berbagai macam hormon, *growth factor*, dan beberapa sitokin.^(1,2)

3. Matriks ekstraseluler dan makromolekul

Matriks ekstraseluler terutama terdiri dari cairan dan makromolekul, termasuk protein kolagen dan nonkolagen dan proteoglikan, dengan perbedaan kandungan dan distribusi tergantung pada lokasi sendi dan bertambahnya usia. Matriks dibagi ke dalam zona periselular, teritorial, dan interteritorial di sekitar masing-masing kondrosit. Zona-zona ini (Gambar 1.3) terbagi berdasarkan pada perbedaan struktural dan distribusi spesifik proteoglikan, protein *link*, dan asam *hyaluronic* (*hyaluronan*). Mereka berfungsi secara sinergis untuk menghasilkan sistem suspensi hidroelastis terpadu yang mampu menahan kompresi.^(2,4)



Gambar 1.3 Zona Matriks Ekstraseluler ⁽⁴⁾

Setiap kondrosit dikelilingi oleh matriks periselular tipis yang memberikan perlindungan hidrodinamik untuk kondrosit selama pemberian beban fisiologis dan yang memainkan peran metabolik dalam retensi periselular. Kondrosit dan lingkungan mikro periselularnya bersama-sama mewakili *chondron*. Setiap *chondron* terdiri dari kondrosit tunggal yang terkait dengan konsentrasi periselular proteoglikan sulfat yang tinggi, serta *hyaluronan*, *biglycans*, dan berbagai matriks glikoprotein. Glikosidik periselular transparan ini ditutupi oleh kapsul *pericellular fibrillar*.^(2,4)

Zona teritorial didefinisikan dengan baik di zona superfisial, transisi, dan berbeda dari daerah perisel dan interteritorial. Serat kolagen berdiameter lebih besar dan disusun dalam kumpulan radial. Konsentrasi proteoglikan yang kaya akan kondroitin sulfat lebih tinggi di daerah ini.^(2,4)

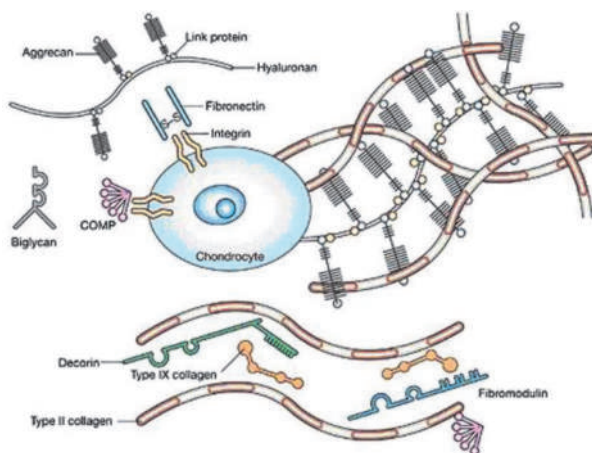
Zona interteritorial dibatasi dengan jelas dari wilayah teritorial dan memiliki konsentrasi proteoglikan yang lebih tinggi yang kaya akan keratin sulfat. Serat kolagen berdiameter terbesar, yang sebelumnya dinamai kolagen *arcade* oleh Benninghof, mendominasi di wilayah ini.⁽¹⁾

Matriks ekstraseluler terdiri atas beberapa macam molekul, yang membentuknya, antara lain kolagen, proteoglikan dan asam hialuronat.

Kolagen. Jaringan kolagen menyerupai endoskeleton kartilago. Kolagen tipe II (80–90% dari total kolagen) terdiri dari tiga rantai α -1 identik dalam bentuk heliks dan memberikan arsitektur dasar kartilago.

Proteoglikan. Proteoglikan adalah molekul yang terdiri dari rantai glikosaminoglikan terikat pada inti protein. Proteoglikan agregat besar (*aggrecans*) merupakan 90% massa proteoglikan dari kartilago. *Aggrecans* adalah makromolekul elastis yang terdiri dari inti protein serta keratin sulfat dan kondroitin sulfat dengan kemampuan menahan kompresi serta mengikat *hyaluronan* dan glikosaminoglikan.⁽⁵⁾

Asam hialuronat (*hyaluronan*), mengikat jaringan kolagen fibrilar dan menentukan retensi *aggrecans* dalam matriks ekstraseluler. *Hyaluronan* disintesis dan disekresikan oleh kondrosit, terutama di zona transisi.



Gambar 1.4 Matriks ekstraseluler kartilago sendi. Dua makromolekul bantalan utama ada pada kartilago sendi: kolagen (terutama tipe II) dan proteoglikan (terutama aggrecan).⁽¹⁾

B. Fisiologi Kartilago Sendi

1. Nutrisi kartilago sendi

Nutrisi kartilago sendi terutama berasal dari cairan sinovial. Cairan sinovial adalah ultrafiltrasi plasma yang dihasilkan dari sinovium dan

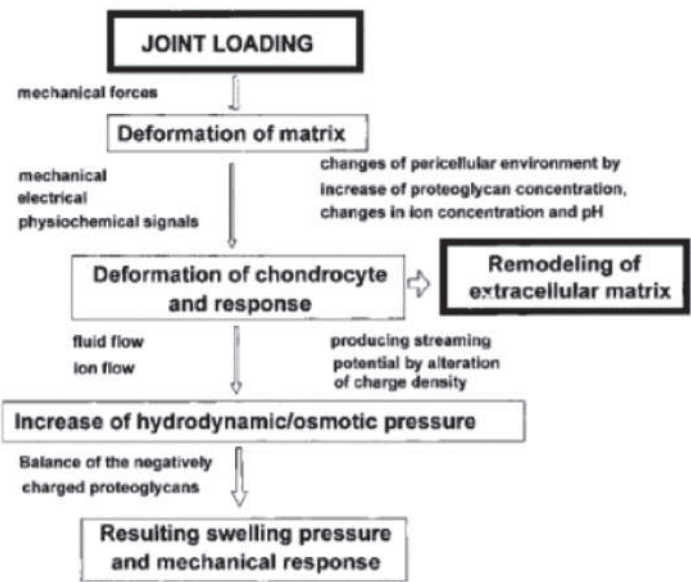
terdiri dari air dan nutrisi seperti elektrolit, molekul kecil, dan glukosa serta limbah metabolik dari omset matriks, seperti oksigen dan karbon dioksida. *Synoviocytes* dapat menyintesis *hyaluronate*, protease, dan mediator peradangan yang dapat memengaruhi kartilago, seperti pada artritis. Untuk mencapai kondrosit, nutrisi cairan sinovial harus melewati sistem difusi ganda (pertama melalui membran sinovial dan kemudian melalui matriks kartilago).⁽⁵⁾

2. Respons kartilago sendi terhadap tekanan

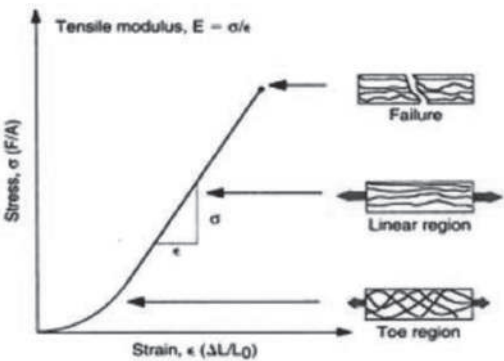
Kartilago dianggap sebagai bahan viskoelastik yang permeabel yang terdiri dari tiga fase utama: fase padat, yang didominasi oleh jaringan fibrilat kolagen padat dan konsentrasi agregat proteoglikan yang tinggi; fase cairan air; dan fase ion dengan spesies ion dari elektrolit terlarut untuk menetralkan muatan yang ditetapkan ke matriks padat. Fungsi kartilago sendi sebagai jaringan bantalan-berat dan kemampuannya untuk mengalami deformasi reversibel bergantung pada pengaturan spesifik makromolekul dalam matriks ekstraseluler, terutama pengorganisasian serat kolagen ke dalam jaringan kolagen terurut tiga dimensi yang dapat menyeimbangkan tekanan pembengkakan pada gel air proteoglikan. Dalam kondisi fisiologis, perpanjangan gel air proteoglikan dibatasi oleh kerangka kolagen yang kaku. Air kartilago sendi dapat ditukar dengan cairan sinovial secara bebas, dan kadar airnya berkisar hingga 80%. Volume dan konsentrasi air serta sifat mekanik kartilago dipengaruhi oleh interaksi air dengan proteoglikan agregat besar. Proteoglikan bertanggung jawab atas muatan negatif yang menarik kation. Situs bermuatan negatif di kartilago sendi sebagian besar berasal dari kondrositin sulfat, yang proteoglikannya mengikat fibril kolagen dengan baik. Kation konsentrasi tinggi yang dilarutkan dalam cairan jaringan menyeimbangkan proteoglikan yang bermuatan negatif.⁽⁶⁾

Deformasi matriks menyebabkan efek biofisik yang berbeda, seperti peningkatan konsentrasi periselular proteoglikan, perubahan konsentrasi ion dan pH, dan deformasi kondrosit. Deformasi kondrosit dan lingkungan mekanis kondrosit tidak seragam dan bergantung pada sifat viskoelastik matriks periselular. Sinyal yang dihasilkan dari pemberian beban mekanik permukaan sendi ditransmisikan ke kondrosit oleh matriks. Sinyal mekanis, elektrik, dan fisikokimia memengaruhi respons kondrosit, yang menyebabkan aliran cairan jaringan dan produksi potensial *streaming* dengan perubahan

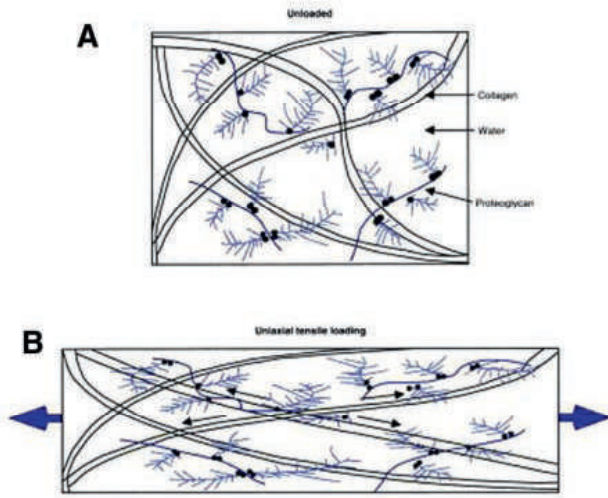
kerapatan muatan di sekitar sel. Hasil gaya pemberantasan dan tekanan osmotik memberikan tekanan pembengkakan yang memengaruhi keadaan hidrasi jaringan dan respons mekanis terhadap tekanan dan deformasi (Gambar 1.5).^(5,6)



Gambar 1.5 Respons kartilago sendi terhadap pemberian beban mekanis.⁽¹⁾



Gambar 1.6 Diagram tegangan-regangan untuk kartilago sendi selama pemberian beban tarik. Representasi skematis di sebelah kanan menggambarkan orientasi fibril kolagen sebagai respons terhadap pemberian beban.⁽¹⁾



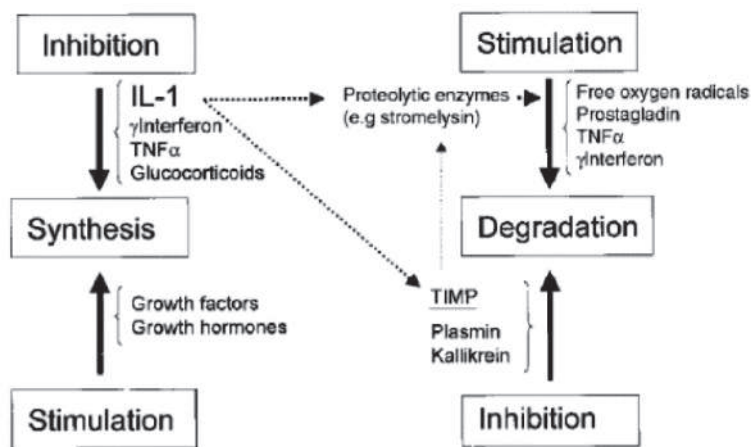
Gambar 1.7 Gambaran skematis komponen utama kartilago sendi saat beban jaringan dihilangkan (A) dan saat beban tarik diterapkan (B). Saat jaringan diberi beban, fibril kolagen sejajar sepanjang sumbu ketegangan.⁽¹⁾

3. *Remodelling* internal dari matriks ekstraseluler

Penggunaan sendi merangsang aktivitas sintesis kondrosit dan *remodelling* jaringan internal; sebaliknya, imobilisasi menyebabkan pengurangan sintesis proteoglikan dan hilangnya kartilago. Kondrosit mengalami perubahan konstan dalam lingkungan mekanik dan fisikokimia mereka. Hal ini memengaruhi aktivitas sintesis dan degradatifnya. Pembebanan jaringan menyebabkan perubahan komposisi intraseluler kondrosit, seperti volume sel, pH, dan kandungan ionik serta menciptakan sinyal mekanis, elektrik, dan fisikokimia yang membantu mengatur omset matriks makromolekul dengan mengganti komponen matriks terdegradasi secara kontinyu.^(5,7)

Metabolisme sel terutama diarahkan oleh sitokin, termasuk interleukin, interferon, *tumor necrotizing factor*, dan beberapa *growth factor*, yang disintesis dan dilepaskan ke dalam matriks oleh kondrosit sebagai akibat dari berbagai rangsangan. Sitokin dapat berikatan dengan reseptor permukaan sel dan merangsang efek katabolik dan anabolik. Mereka dapat memicu atau menghambat aktivitas kondrosit untuk sintesis dan degradasi matriks dan dapat meregulasi efek timbal baliknya secara sinergis atau aditif. Pada

kartilago dewasa, ketidakseimbangan dalam regulasi promotor dan inhibitor menyebabkan kerusakan kartilago, seperti pada artritis (Gambar 1.8).^(5,7)



Gambar 1.8 Remodelling internal dari matriks ekstraseluler. IL menunjukkan interleukin; TNF: faktor nekrosis tumor; dan TIMP, penghambat jaringan metaloprotease.⁽¹⁾

BAB II

PENYEBAB DAN PREVALENSI KERUSAKAN KARTILAGO SENDI

A. Penyebab

Kerusakan pada kartilago berkisar mulai dari kerusakan fokal hingga kerusakan kartilago secara menyeluruh. Kerusakan kartilago paling banyak dijumpai pada sendi-sendi yang menopang beban berat seperti panggul, lutut dan pergelangan kaki, tetapi dapat pula ditemukan pada sendi bahu. Kerusakan kartilago merupakan penyebab tersering dari timbulnya rasa nyeri dan disabilitas pada usia lanjut.⁽⁸⁾

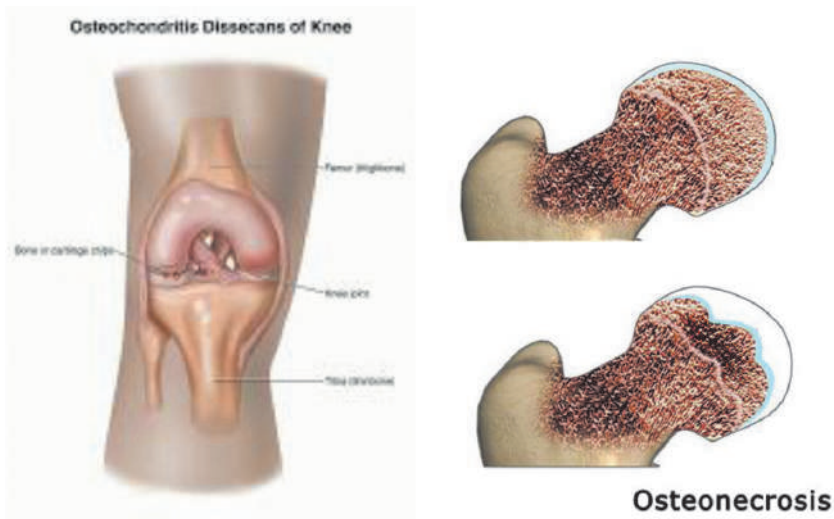
Seiring dengan meningkatnya populasi disertai perubahan gaya hidup, telah terjadi peningkatan insidensi kerusakan kartilago. Di Amerika Serikat, lebih dari 500.000 prosedur operasi dilakukan tiap tahunnya untuk menangani kasus kerusakan kartilago dan sebagian besar di antaranya mengalami pengulangan prosedur yang mencerminkan ketidakefektifan tata laksana kerusakan kartilago hingga saat ini. Insidensi kerusakan kartilago dilaporkan mencapai 65% pada artroskopi yang rutin dilakukan pada sendi lutut; meskipun demikian, prevalensi dari kerusakan ini terhadap simptomatologi belum diketahui secara pasti. Kerusakan kartilago awal seringkali tidak terdeteksi akibat sedikitnya persarafan dan gangguan vaskularitas dapat menghambat penyembuhan kerusakan ini.⁽⁹⁾

Terdapat dua fenotip kerusakan kartilago berdasarkan faktor penyebab yaitu kerusakan fokal dan kerusakan degeneratif. Kerusakan fokal merupakan kerusakan dengan batas yang jelas, biasanya diakibatkan oleh trauma, penyakit osteokondritis atau osteonekrosis. Kerusakan degeneratif memiliki batas yang tidak jelas dan biasanya disebabkan akibat ketidakstabilan ligamen, cedera meniskal, malposisi atau osteoarthritis.⁽¹⁰⁾

Trauma merupakan penyebab tersering dari kerusakan osteokondral, biasanya diakibatkan oleh cedera olahraga atau kecelakaan. Tenaga dari luar

menyebabkan fraktur melalui matriks kartilago dan dapat melalui tulang subkondral. Dislokasi patella menyebabkan 40–50% kerusakan osteokondral dan banyak terjadi pada pasien usia muda dewasa usia 20–40 tahun.⁽⁹⁾

Osteokondritis pertama kali diperkenalkan oleh Konig pada tahun 1888. Osteokondritis terjadi pada 60% pasien yang mengalami mikrotrauma daerah kondilus femoralis. Osteonekrosis pertama kali diperkirakan dapat muncul sendiri (spontan/avaskuler) maupun disebabkan oleh faktor lain seperti terapi steroid, pasca *meniscectomy* dan konsumsi alkohol. Osteoarthritis merupakan penyebab tersering dari kerusakan kartilago pasien berusia di atas 40 tahun.⁽¹⁰⁾



Gambar 2.1 Osteokondritis (a) dan Osteonekrosis(b) merupakan penyebab dari kerusakan fokal pada kerusakan kartilago.⁽¹⁰⁾

Kerusakan degeneratif berbeda dari kerusakan fokal dalam hal ukuran dan bentuk. Kekakuan tulang subkondral menyebabkan berkurangnya absorpsi syok dan *breakdown* matriks kartilago. Hilangnya fungsi biomekanik akibat robekan meniskal dan hilangnya stabilitas lutut akibat kerusakan ligamen menyebabkan meningkatnya cedera kartilago. Lewandrowski *et al.*¹⁰ melaporkan bahwa kerusakan kartilago yang disertai robekan meniskal terjadi pada 76% kasus dan robekan meniskal longitudinal secara signifikan lebih berkaitan dengan kerusakan kartilago dibandingkan robekan horizontal.

B. Prevalensi

Cedera kartilago sendi sering menyebabkan gejala pada sendi penopang badan seperti lutut, panggul, dan pergelangan kaki. Cedera ini biasanya membuat penderita tidak dapat beraktivitas dan berolahraga. Pada lutut dapat terjadi *osteochondritis dissecans*. Kerusakan traumatis sering berkombinasi dengan cedera ligamen atau meniskal.^(11,12) Kerusakan penuh ditemukan pada 5–10% lutut yang menjalani artroskopi. Pada cedera kartilago panggul berhubungan dengan *femoro acetabular impingement* (FAI) dan displasia. *Full thickness acetabular lesion* terlihat pada sekitar 10% panggul yang diterapi untuk FAI. Kerusakan kartilago juga sering terjadi pada sendi pergelangan kaki, tetapi kerusakan tersebut cenderung menyebabkan gejala lebih sedikit. Pada sendi bukan penopang badan, cedera kartilago kurang umum dan seringkali tidak bergejala.⁽¹¹⁾

Lutut adalah sendi biomekanik yang paling kompleks dalam tubuh manusia maka dari itu cedera pada kartilago sendi di kompartemen mana pun dapat menyebabkan kecacatan besar. Cedera kartilago sendi dapat dibagi menjadi cedera kartilago pada lutut normal dan cedera kartilago yang disertai dengan cedera lutut.^(11,13) Cedera kartilago lutut yang terisolasi paling sering berupa *osteochondritis dissecans*. Pada studi tentang cedera kartilago ini disebutkan bahwa cedera ini paling sering ditemukan pada kondilus femoral medial.^(11–13) Dalam sebuah studi besar oleh Widuchowski *et al.*⁽¹⁴⁾ yang melibatkan 25.124 lutut artroskopi, *osteochondritis dissecans* ditemukan pada 2% lutut. Årøen *et al.* melaporkan pada tahun 2004 ditemukan kerusakan penuh lebih dari 2 cm² pada 62 dari 993 artroskopi lutut dan 50% di antaranya memiliki kerusakan kartilago sebagai satu-satunya patologi lutut. Selanjutnya, 10 dari 31 kerusakan terisolasi ini diklasifikasikan sebagai *osteochondritis dissecans*. Berdasarkan dua penelitian ini, ada kemungkinan kerusakan penuh terisolasi lebih dari 2 cm² akan terjadi pada 2–3% dari semua lutut yang akan dilakukan artroskopi.⁽¹³⁾ Studi lainnya yang dilakukan oleh Hjelle *et al.* menunjukkan peningkatan jumlah cedera kartilago dengan bertambahnya usia dan juga fakta bahwa sebagian besar kerusakan agak kecil areanya dan mungkin tidak dapat dilakukan operasi perbaikan kartilago.⁽¹⁵⁾

Dislokasi patela memberi tekanan pada sendi patellofemoral dan dapat menyebabkan cedera kartilago. Sebagai konsekuensinya, osteoarthritis dapat berkembang, Maenpaa *et al.*⁽¹⁶⁾ menemukan kejadian osteoarthritis

patelofemoral setelah dislokasi patella pada 22% pasien dalam penelitian dengan masa tindak lanjut rata-rata 13 tahun. Kejadian cedera kartilago setelah dislokasi patela primer atau berulang sangat bervariasi. Hal ini bergantung pada modalitas di mana cedera kartilago yang telah diperiksa. Dalam studi ini dilaporkan bahwa pasien yang menjalani operasi memiliki kejadian bervariasi dari 32–96%. Dalam studi MRI tercatat kejadian cedera kartilago pasca dislokasi dari 30–75%.^(11,17)

Setelah cedera ACL, adanya kerusakan kartilago sendi dianggap sebagai prediktor osteoarthritis.⁽¹⁸⁾ Dalam sebuah penelitian dari Norwegian and Swedish Knee Ligament Registries, Røtterud *et al.*⁽¹⁹⁾ menemukan insidensi kerusakan penuh kartilago sekitar 6,4% pada 15.783 lutut yang menjalani rekonstruksi ACL. Dalam penelitian ini ditemukan bahwa pasien pria dengan cedera ACL memiliki peningkatan risiko kerusakan kartilago penuh, dibandingkan pasien wanita (*odds ratio* = 1,22; interval kepercayaan 95%, 1,04–1,42). Selain itu, untuk pasien laki-laki dengan cedera ACL, tim *handball* ditemukan memiliki risiko lebih besar dibandingkan sepak bola (*odds ratio* = 2,36; interval kepercayaan 95%, 1,33–4,19).^(11,20)

Epidemiologi osteoarthritis panggul telah banyak diteliti. Prevalensi osteoarthritis radiografi meningkat seiring dengan usia dari 2% jika lebih muda dari 54 tahun dan sampai 10% jika lebih dari 75 tahun.⁽²¹⁾ Lesi osteokondral paling sering terjadi pada kaput femur. Kerusakan kaput femur terkait dengan penyakit *Calvé-Legg-Perthes* dan jarang disebabkan cedera akut atau kronis pada olahraga.⁽¹¹⁾ Cedera kartilago yang paling umum terjadi pada sendi panggul terletak pada *acetabulum* dan biasanya terlihat bersamaan dengan cedera labrum, yang pada kebanyakan kasus mungkin disebabkan oleh FAI. Perkembangan cedera kartilago di *acetabulum* tampaknya mengikuti pola tipikal dalam banyak kasus.^(11,21)

Ada beberapa penelitian yang melaporkan abnormalitas panggul pada subjek asimtomatik. Aydingöz *et al.*⁽²²⁾ menemukan intensitas sinyal abnormal dari *labrum* dalam 1,5 Tesla MRI meningkat dari 18% pada pasien di bawah 20 tahun dan 55% pada pasien yang berusia lebih dari 50.

Cedera pergelangan kaki sering terjadi ketika berolahraga, persentasenya mencapai sekitar 15–20% dari semua cedera olahraga, 75% di antaranya adalah *sprain* pergelangan kaki. Diagnosis sobekan ligamen setelah cedera tersebut dapat dilakukan dengan evaluasi klinis. Meskipun demikian, gejala dan tanda cedera kartilago terkait menjadi tidak spesifik. Reabilitas MRI untuk

mendeteksi cedera kartilago yang terisolasi di pergelangan kaki buruk.⁽²³⁾ Hal ini dikarenakan kartilago yang tipis di mana kedalamannya berkisar antara 0,4 sampai 2,1 mm, *Inter-rater agreement* rendah dan sensitivitas tinggi dibandingkan pemeriksaan artroskopi yang memiliki sensitivitas lebih rendah.⁽²⁴⁾

Waktu yang diperlukan dari trauma awal sampai operasi bervariasi antara penelitian yang satu dan yang lainnya. Dalam sebuah penelitian dari Taga *et al.* 31 pasien yang menderita cedera ligamen lateral dan pergelangan kaki yang tidak stabil dilakukan operasi. Delapan puluh sembilan persen dari pergelangan kaki yang cedera parah dan 95% pergelangan kaki yang cedera kronis mengalami cedera kondral. Berbeda dengan ini, Komenda *et al.*⁽²⁵⁾ menemukan 25% cedera kondral saat menilai persendian pergelangan kaki kronis yang tidak stabil dengan artroskopi. Schafer *et al.*⁽²⁶⁾ juga mempelajari pergelangan kaki yang tidak stabil dan menemukan lesi kartilago talus pada 54% persendian.

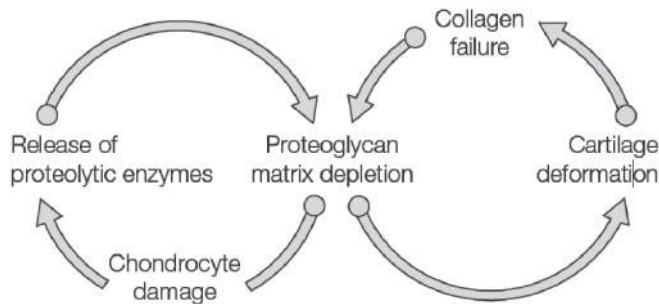
Takao *et al.* menemukan bahwa 40% pasien dengan gejala sisa setelah *sprain* pergelangan kaki mengalami cedera osteokondral yang terdeteksi oleh artroskopi. Pada 28% pasien dengan lesi osteokondral, artroskopi pergelangan kaki adalah satu-satunya metode yang dapat mengungkapkan penyebab rasa sakit yang terus-menerus.⁽²⁷⁾ Rasa sakit terus-menerus setelah *sprain* pergelangan kaki, dengan atau tanpa ketidakstabilan pergelangan kaki, biasa terjadi. Studi artroskopi pada populasi pasien ini menunjukkan cedera kartilago dari 40–95%.⁽²⁸⁾

Epidemiologi cedera kartilago cukup baik dijelaskan untuk lutut, tapi untuk persendian lainnya, informasinya jarang. Pendaftaran yang lebih baik melalui rekam medis untuk berbagai persendian atau regimen cedera kartilago yang terpisah akan menjadi prosedur prospektif yang lebih disukai untuk menilai masalah ini dengan cara *evidence based medicine*.⁽¹¹⁾

BAB III

PATOFISIOLOGI DEFEK PADA KARTILAGO SENDI

Tahap awal terjadinya penyakit degeneratif pada kartilago, telah dipelajari dengan menggunakan model hewan. Pada perubahan awal, walaupun kartilago secara morfologis masih normal, terjadi peningkatan kadar air dan mudah untuk diekstraksi oleh matriks proteoglikan. Temuan serupa terjadi pada kartilago manusia, diduga akibat kegagalan pada jaringan kolagen internal yang bertugas menahan gel matriks. Pada tahap awal, terjadi kehilangan proteoglikan. Karena kartilago menjadi sedikit kaku, kerusakan sekunder pada kondrosit dapat menyebabkan pelepasan enzim dan pemecahan matriks lebih lanjut. Deformasi kartilago juga bisa menambah tekanan pada jaringan kolagen sehingga menyebabkan perubahan dalam siklus yang mengarah pada kerusakan jaringan. Kartilago artikular memiliki peran penting dalam pendistribusian dan mengurangi tekanan pada sendi. Bila kehilangan integritasnya, tekanan ini semakin terkonsentrasi di tulang subkondral. Hasilnya, degenerasi trabekular fokal dan pembentukan kista serta peningkatan vaskularitas dan sklerosis reaktif pada area dengan pembebanan maksimal. Kartilago yang tersisa masih mampu melakukan regenerasi. Seiring terjadinya instabilitas, kartilago di tepi sendi mengalami aktivitas pertumbuhan dan supresi pada endokondral yang menyebabkan terbentuknya osteofit, yang sangat jelas membedakan antara penyakit degeneratif dan *reumatoid arthritis*.^(29,30)



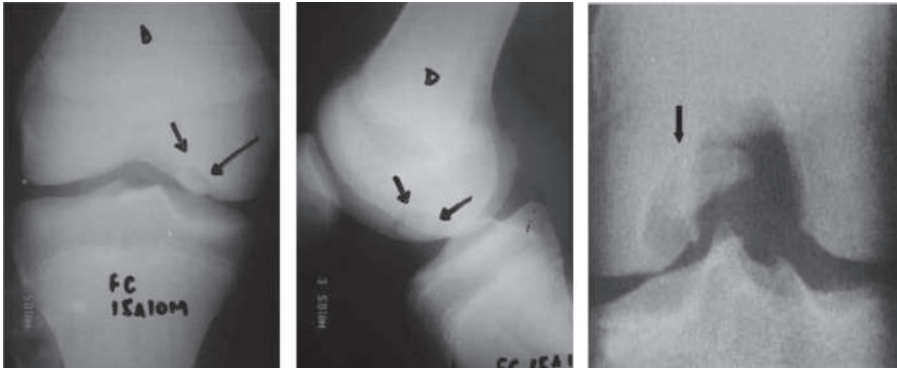
Gambar 3.1 Lingkaran deformasi pada tulang rawan dan kegagalan kolagen.⁽³¹⁾

Kartilago terdiri dari dua komponen utama yaitu kolagen tipe II dan proteoglikan yang kaya glikosaminoglikan. Integritas pada kartilago merupakan fungsi keseimbangan antara jumlah kolagen tipe II dan glikosaminoglikan. Gangguan pada keseimbangan akan mengganggu integritas kartilago. Hal ini terlihat secara khusus pada tahap awal osteoarthritis di mana terjadi kegagalan sintesis glikosaminoglikan oleh kondrosit sehingga terjadi penurunan elastisitas kartilago. Lesi tersebut mungkin bersifat fokal pada awalnya, tetapi akan semakin menyebar hingga terjadi pada hampir seluruh permukaan kartilago.^(29,32)

Osteochondritis dissecans berbeda dari arthritis degeneratif lainnya. König, pada tahun 1888, adalah penulis pertama yang menggunakan istilah *osteochondritis dissecans*. Berbagai hipotesis telah diajukan mengenai etiologi *osteochondritis dissecans*, termasuk faktor trauma, iskemia, genetik, dan endokrin.⁽³²⁾ Lokasi yang paling umum untuk *osteochondritis dissecans* (posterolateral kondilus femoralis medial) menunjukkan bahwa penyebab terseringnya adalah trauma, seperti rotasi internal tibia yang menyebabkan *shearing force* tibia terhadap kondilus medial atau mikrotrauma berulang dengan kemungkinan penurunan sirkulasi lokal.^(30,32)

Osteochondritis dissecans terjadi ketika *cartilage* yang lepas sebagian (atau sepenuhnya) terpisah dari ujung tulang, seringkali terjadi karena hilangnya pasokan darah (osteonekrosis) dan dekalsifikasi matriks tulang trabekular. Bagian yang longgar mungkin tetap di tempatnya atau berpindah ke sekitarnya, membuat sendi menjadi kaku dan tidak stabil. *Osteochondritis dissecans* pada manusia paling sering menyerang lutut,⁽³³⁾ pergelangan kaki, dan siku.⁽³⁴⁾

Pada individu yang belum dewasa, suplai darah ke tulang epifisis masih bagus, mendukung proses osteogenesis, dan kondrogenesis. Terganggunya pembuluh darah pada epifisis menyebabkan terjadinya nekrosis pada tingkat kedalaman tertentu sehingga terjadi gangguan pertumbuhan osteosit dan kondrosit yang mengarah pada terjadinya *osteochondritis dissecans*.⁽³⁵⁾



Gambar 3.2 Pemeriksaan radiografi pada lokasi klasik OCD, pada permukaan posterolateral dari kondilus femoralis. (A) Anteroposterior view. (B) Lateral view. (C) Posteroanterior view (tunnel).⁽³⁶⁾

BAB IV

PENEGAKAN DIAGNOSIS PADA DEFEK KARTILAGO SENDI LUTUT

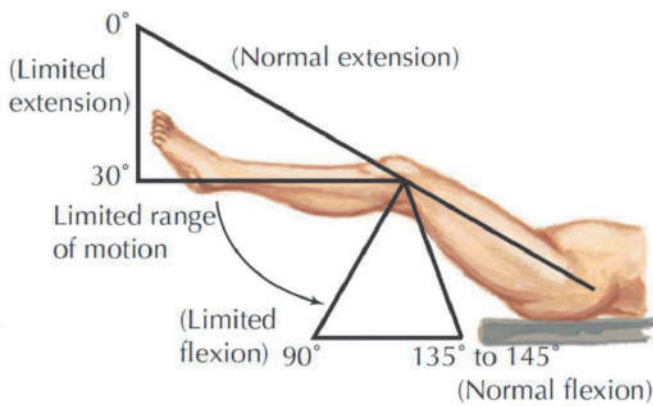
Permasalahan yang terjadi pada cedera kartilago artikular, yakni berupa nyeri sendi yang timbul, terutama pada saat melakukan latihan fisik yang berat, yang kemudian menghilang setelah istirahat. Hal ini biasanya diikuti oleh keluhan kekakuan sendi saat bangun pagi, yang menghilang dalam waktu 15–20 menit, dan semakin berkurang setelah sendi digerakkan. Keluhan terkadang disertai dengan penurunan proprioseptif, kekuatan otot yang menyertai yang berhubungan dengan nyeri sendi dan kemampuan fungsionalnya. Terkadang juga didapatkan riwayat efusi berulang pada sendi yang sakit. Nyeri sendi yang paling sering dikeluhkan, terutama pada sendi penyangga beban tubuh seperti lutut, pinggul, dan pergelangan kaki, di mana area lutut menempati peringkat pertama sebagai lokasi yang paling banyak dikeluhkan oleh pasien.^(37,38)

A. Anamnesis

Pada contoh kasus cedera kartilago sendi lutut, misalnya *osteocondritis dissecans*, keluhan yang paling sering disampaikan ialah nyeri dan bengkak di area lutut yang terlibat, seringkali hal ini dieksaserbasi oleh aktivitas fisik pasien. Keluhan nyeri ini mungkin terasa ringan, tidak terlalu jelas, hilang timbul sehingga penegakan diagnosis melalui anamnesis menjadi sulit dilakukan. Terkadang juga didapatkan riwayat efusi yang berulang di area lutut, kesulitan meluruskan kaki dikarenakan rasa sakit yang mendera, maupun penurunan kekuatan sendi. Apabila terdapat fragmen kartilago yang terlepas lalu mengapung di dalam persendian, hal ini dapat menimbulkan bunyi “krak” apabila pasien menggerakkan sendi yang sakit.⁽³⁷⁾

B. Pemeriksaan Fisik

Pada contoh kasus cedera kartilago sendi lutut, misalnya *osteocondritis dissecans*, ditemukan adanya nyeri tekan pada area lokal di genu, kekakuan pada sendi lutut, penurunan *range of motion*, dan tanda-tanda pembengkakan pada area genu, dan terkadang atrofi pada kuadriцеп femoris. Pada kasus-kasus yang sudah kronis, terkadang ditemukan adanya varus ataupun vagus pada ekstremitas bawah yang terkena.⁽³⁷⁾

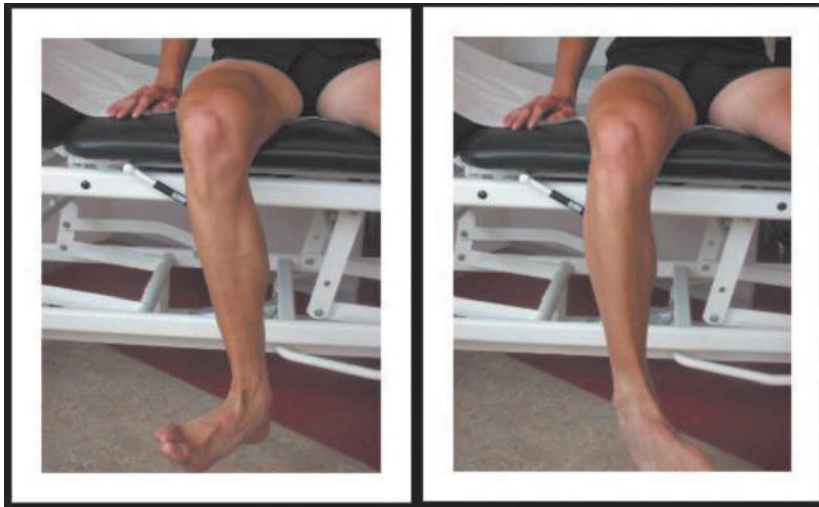


Gambar 4.1 *Range of Motion* yang normal.⁽³⁹⁾



Gambar 4.2 Kesejajaran tibiofemoral, terkadang terdapat varus maupun valgus.⁽³⁸⁾

Salah satu pemeriksaan fisik yang dapat memastikan adanya *osteochondritis dissecans* adalah Tes Wilson, di mana pasien diminta duduk dengan keadaan genu fleksi 90 derajat, lalu meng-internal-rotasi-kan tibianya dan mengekstensikan genunya, kemudian genu dikembalikan pada posisi fleksi 90 derajat, pasien diminta meng-eksternal-rotasi-kan tibianya, dan kembali mengekstensikan genunya. Pemeriksa mengobservasi ketidaknyamanan ataupun keluhan nyeri yang dirasakan oleh pasien.⁽³⁸⁾



Gambar 4.3 *Wilson's Test.* ⁽³⁸⁾

C. Pemeriksaan Penunjang

1. Plain X-ray

Kombinasi antara klinis dan radiologis diperlukan untuk mendiagnosis defek pada kartilago sendi. Walaupun kartilago tidak tampak pada pemeriksaan *plain x-ray*, tetapi x-ray polos dapat digunakan untuk mendiagnosis beberapa kelainan yang berhubungan dengan kerusakan kartilago sendi. Kellgren dan Lawrence adalah ahli yang pertama kali mengklasifikasikan osteoarthritis berdasarkan *plain x-ray*. Mereka mengklasifikasikan osteoarthritis berdasarkan beberapa tampilan radiologis: osteofit, *ossicle periarticular*; penyempitan celah sendi; pseudokista dan area sklerotik subkondral; serta perubahan bentuk tepi tulang.⁽⁴⁰⁾ Saat ini, perubahan-perubahan radiologis tersebut

telah diterima secara luas sebagai tanda-tanda kerusakan dari kartilago yang merepresentasikan suatu osteoarthritis. Meskipun tingkat eror, baik intra maupun *interobserver* yang besar (8–31% bias), klasifikasi Kellgren dan Lawrence sering digunakan untuk menilai progresi dan efek dari pengobatan pada osteoarthritis. Namun hubungan antara kelainan pada *plain x-ray* dan luas kerusakan dari kartilago menunjukkan korelasi yang tidak signifikan.⁽⁴¹⁾

Untuk mengurangi bias pada pengamatan intra maupun *inter-observer* maka pengukuran perubahan-perubahan radiologis pada kerusakan kartilago dikembangkan dengan sistem komputerisasi sehingga bisa didapatkan data yang lebih valid dalam mengevaluasi hasil suatu terapi atau percobaan klinis pada kerusakan kartilago.⁽⁴¹⁾

2. MRI (*Magnetic Resonance Imaging*)

Perkembangan teknologi MRI telah meningkatkan sensitivitas dan spesifisitas dalam menganalisis kerusakan kartilago sendi yang bersifat difus maupun yang terlokalisir. *The fat-suppressed spoiled gradient-echo sequence* (SPGR) menghasilkan sinyal yang tinggi pada jaringan kartilago dan sinyal yang rendah pada cairan sendi sehingga menghasilkan pencitraan yang baik dan menjadi standar pemeriksaan morfologi kuantitatif jaringan kartilago.⁽⁴²⁾ Pengukuran semikuantitatif terhadap volume kartilago, ketebalan, dan luas permukaan yang dianalisis dari beberapa potongan, menunjukkan reliabilitas inter maupun *intraobserver* yang memuaskan. Oleh karena itu, pemeriksaan ini banyak digunakan diagnostik, penelitian, dan *follow-up* pasien-pasien dengan kerusakan kartilago sendi.⁽⁴²⁾

Beberapa skoring semikuantitatif berdasarkan pemeriksaan MRI untuk osteoarthritis difokuskan pada ukuran dan lokasi lesi dari subkondral, tulang, serta meniskus. *The Knee Osteoarthritis Scoring System* (KOSS) memiliki reproduktivitas keseluruhan yang baik, tetapi reproduktivitas terbatas untuk jaringan kartilago dan subkondral.⁽⁴⁴⁾ Secara keseluruhan, sistem penilaian ini memberikan kualitas yang baik untuk evaluasi status osteoarthritis sendi. Namun, evaluasi satu kasus akan memakan waktu sekitar 45 menit sehingga membatasi penerapan klinis.⁽⁴²⁾

Meskipun rangkaian proses MRI dan sistem penilaian memungkinkan akurasi diagnostik yang baik untuk kerusakan kartilago sedang sampai berat bila dibandingkan dengan x-ray, saat ini teknik yang lebih baru telah

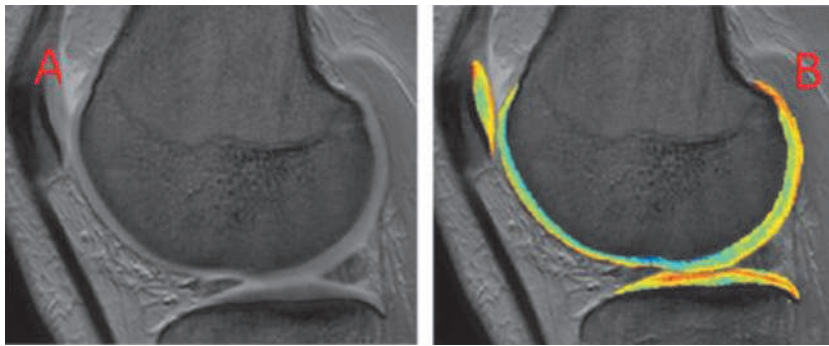


Gambar 4.4 Defek kartilago (panah kuning) pada pemeriksaan MRI konvensional irisan koronal sendi lutut.⁽⁴³⁾

dikembangkan yang berfokus pada pencitraan jaringan penyusun kartilago sehingga memungkinkan untuk mendeteksi kerusakan kartilago pada stadium dini. Degradasi matriks kolagen dalam kartilago meningkatkan mobilitas proton air, yang dapat terdeteksi secara sensitif secara *in vivo* dengan waktu relaksasi MRI T2 kuantitatif.⁽⁴⁵⁾ Mobilitas proton air (diukur dengan pemetaan T2 kuantitatif) tampaknya juga mencerminkan arsitektur kolagen dan kepadatan kartilago artikular.⁽⁴⁶⁾

Teknik berbasis MRI yang memungkinkan kuantifikasi proteoglikan adalah dGEMRIC, yang didasarkan pada muatan negatif yang terkait dengan proteoglikan (juga disebut *fixed charged density* [FCD]) pada kartilago.⁽⁴⁷⁾ Asam dietilenetraminepentaasetat (Gd-DTPA2) yang diinduksi secara intravena terdistribusi dalam konsentrasi tinggi di daerah kartilago dengan kadar proteoglikan yang rendah dan sebaliknya sehingga memungkinkan untuk dilakukan pemetaan distribusi proteoglikan pada kartilago sendi. Teknik ini menunjukkan reproduktivitas *in vivo* dan korelasi yang baik (skor korelasi 0,95–0,96) terhadap kandungan proteoglikan yang ditentukan secara biokimia

secara *in vitro*.⁽⁴⁸⁾ Penurunan sinyal dGEMRIC telah diamati setelah ruptur ligamen cruciatum posterior bila dibandingkan dengan sinyal pada pretrauma, mengindikasikan terjadi gangguan matriks kartilago setelah terjadi trauma pada lutut.⁽⁴⁹⁾ Sebagai tambahan, terdapat korelasi yang signifikan antara kandungan proteoglikan dalam cairan sinovial dan sinyal T1GD pada fase akut setelah ruptur ligamen cruciatum anterior.⁽⁵⁰⁾ Hal tersebut menunjukkan potensi dGEMRIC dalam mendiagnosis kerusakan kartilago pada stadium dini serta untuk *follow-up* terapi kerusakan kartilago sendi.⁽⁴¹⁾



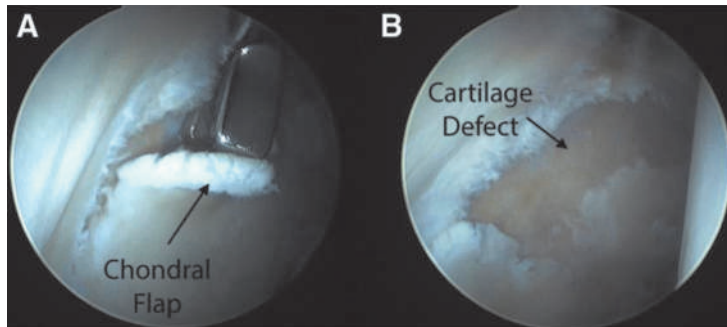
Gambar 4.5 A. Potongan sagital sendi lutut pada MRI konvensional; B. Potongan sagital sendi lutut pada dGEMRIC scan

Meskipun rangkaian dan sistem penilaian berdasarkan MRI konvensional menawarkan analisis yang baik terhadap semua struktur di dalam persendian, tetapi MRI konvensional hanya dapat mendeteksi defek kartilago sendi saat benar-benar terjadi lesi makroskopis sehingga kurang sesuai untuk mendeteksi gangguan matriks kartilago pada tahap awal lesi fokal. Teknik MRI eksperimental yang lebih baru, seperti dGEMRIC, T1 ρ MRI, dan sodium MRI, memberikan pengukuran kuantitatif pada unsur matriks kartilago artikular yang spesifik, menjadikannya alat yang cukup menjanjikan untuk evaluasi suatu kerusakan kartilago sendi pada tahap awal.⁽⁴¹⁾

3. Artroskopi

Artroskopi memiliki keunggulan dibandingkan pemeriksaan MRI dan x-ray karena artroskopi dapat memberikan visualisasi langsung dari kerusakan

kartilago. Tanda makroskopis kerusakan matriks, fibrilasi, dan pelunakan dapat dinilai dengan pemeriksaan permukaan kartilago.⁽⁵¹⁾ Kekurangannya adalah faktor subjektivitas dari operator. Dalam upaya untuk mengukur dan melakukan standardisasi evaluasi artroskopi kerusakan kartilago maka dikembangkanlah sistem penilaian seperti *International Cartilage Repair Society* (ICRS) dan *Oswestry Arthroscopy Score* (OAS) yang berdasarkan ukuran, *grade*, dan lokalisasi kerusakan kartilago.⁽⁵¹⁾



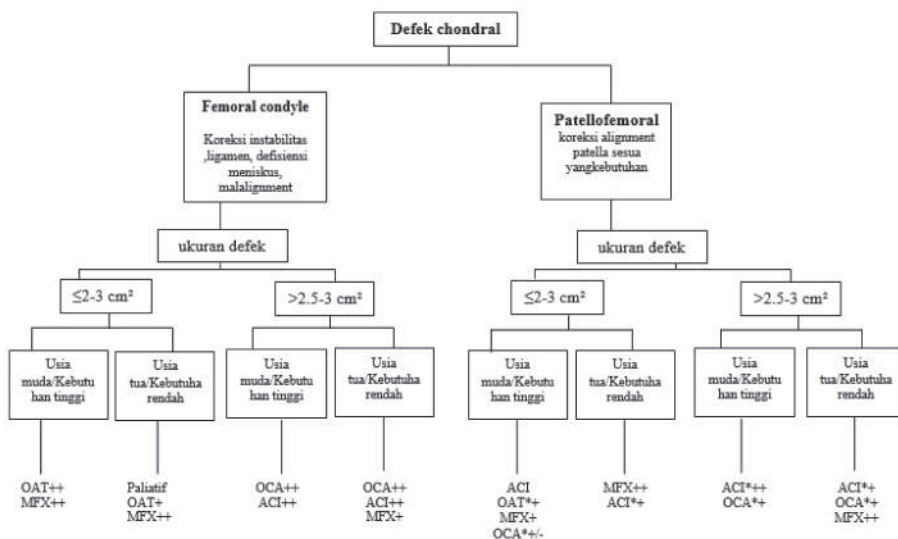
Gambar 4.6 A. Kondral flap pada pemeriksaan artroskopi sendi pinggul; B. Defek kartilago pada pemeriksaan sendi panggul.⁽⁴⁰⁾

Kerusakan kartilago sendi yang ditemukan pada pemeriksaan artroskopi merupakan kerusakan makroskopis dan sudah ireversibel sehingga artroskopi ialah metode yang baik untuk menilai kerusakan kartilago yang telah lanjut, tetapi artroskopi memiliki sensitivitas yang inferior dibandingkan dengan pemeriksaan radiografi untuk mendiagnosis kerusakan kartilago pada stadium awal.⁽⁴¹⁾

BAB V

PENATALAKSANAAN PADA DEFEK KARTILAGO SENDI

Banyak penelitian mengenai cedera kartilago sendi lutut, seiring pemahaman kita tentang patologi kerusakan kartilago sendi lutut yang semakin berkembang maka diikuti pula perkembangan algoritma terapi cedera kartilago sendi. Sejumlah faktor harus dipertimbangkan saat memutuskan metode terapi yang dipilih, seperti lokasi lesi (*condellofemoral vs femoral condyle*), ukuran defek (area), keterlibatan tulang subkondral, serta usia dan tingkat aktivitas pasien. Lokasi lesi dapat diidentifikasi berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan teknik pencitraan seperti MRI. Pengukuran defek pada MRI dapat dilakukan dengan cara menentukan diameter terbesar pada 2 bidang ortogonal (sagital, koronal, atau aksial), kemudian mengalikan nilai-nilai tersebut untuk memperkirakan luas dari defek. Klasifikasi pasien berdasarkan usia dan tingkat kinerja dapat dibagi menjadi 2 yaitu a) pasien berusia muda (<40 tahun) atau pasien dengan kebutuhan tinggi dan b) pasien berusia lebih tua (40–50 tahun) atau pasien dengan tingkat kebutuhan rendah. Algoritma terapi berdasarkan variabel ukuran defek, lokasi, dan usia/permintaan pasien) dapat dilihat pada Gambar 5.1, dengan keterangan usia muda (<40 tahun); usia tua (40–50 tahun); Mikrofraktur (MFX); *Osteochondral Autograft Transfer* (OAT); *Osteochondral Allograft Transplantation* (OCA) ; *Autologous Chondrocyte Implantation* (ACI); *, pertimbangkan *anteromedialization tibial tubercle osteotomy*; berdasarkan rekomendasi tingkat 1/2 (++); berdasarkan rekomendasi tingkat 3/4 (+); pertimbangkan pilihan tergantung karakteristik individu pasien (+/-).



Gambar 5.1 Algoritma Terapi Defek Kartilago Sendi Lutut. ⁽⁵²⁾

A. Mikrofraktur

1. Latar Belakang

Mikrofraktur (MFX) dianggap sebagai pengobatan lini pertama untuk cedera kartilago sendi oleh banyak ahli ortopedi. Prosedur ini dilakukan dengan menghilangkan semua kartilago sendi yang rusak kemudian membuat serangkaian lubang kecil di *subchondral plate* dengan *Awl* atau *Pick*. Hal ini menyebabkan pendarahan, pembentukan *clot*, serta introduksi stem sel dari sumsum ke tempat defek. *Stem cell* ini diharapkan akan menstimulasi pembentukan jaringan fibrokartilago pada defek. Fibrokartilago merupakan jaringan yang berbeda dengan kartilago sendi hialin normal, di mana durabilitasnya tidak sebaik kartilago sendi normal, memiliki struktur yang tidak teratur, dan memiliki proporsi kolagen tipe I yang lebih tinggi daripada kartilago sendi normal.⁽⁵³⁾

2. Indikasi

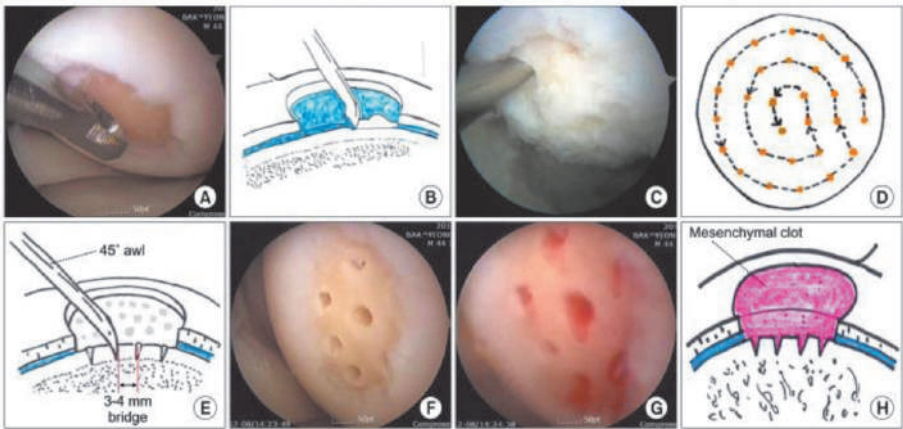
Mikrofraktur adalah metode pemulihan kartilago yang paling umum dilakukan dengan stimulasi sumsum tulang. Teknik ini bergantung pada influks produk sumsum tulang (*stem cell*, faktor pertumbuhan, dan platelet)

yang akan membentuk *clot* fibrin, yang perlahan-lahan diubah menjadi fibrokartilgo tetapi bukan menjadi kartilago sendi hialin normal (Gambar 4). Subtansi jaringan fibrokartilgo sebagian besar merupakan kolagen tipe I dengan jumlah kolagen tipe II yang minimal, yang menyebabkan konstruksi jaringan fibrokartilgo tidak dapat bertahan lama sebaik kartilago sendi hialin normal.⁽⁵²⁾

Mikrofraktur diindikasikan untuk defek kartilago *full-thickness* ukuran kecil ($\leq 2-3\text{ cm}^2$) dan untuk mengobati defek kartilago ukuran besar ($\geq 2,5-3\text{ cm}^2$) pada pasien dengan usia lebih tua dengan tingkat aktivitas yang rendah. Indikasi optimal termasuk pasien muda dengan cacat kecil, berisi, dan defek *full-thickness* waktu kejadian kurang dari 1 tahun.⁽⁵⁴⁾ Kontraindikasi relatif meliputi usia >50 tahun; trauma yang signifikan, infeksi, atau neoplasma; ketidakmampuan untuk mengikuti protokol rehabilitasi pascaoperasi; degenerasi sendi yang difus; dan avaskular nekrosis.⁽⁵⁴⁾

3. Prosedur

- a. *Informed consent* terperinci mengenai prosedur mikrofraktur.
- b. Artroskopi diagnostik.
- c. Pada daerah lesi dilakukan
 - 1. identifikasi dan pengukuran defek;
 - 2. *debridement* untuk menghilangkan lapisan kartilago yang terkalsifikasi;



Gambar 5.2 Prosedur bedah mikrofraktur. ⁽⁵⁵⁾

3. pembuatan lubang mikrofraktur dengan jarak antar lubang 3–4 mm.
4. rehabilitasi secara umum termasuk terapi *continuous passive motion* dan limitasi *weight-bearing* untuk 6–8 minggu.⁽⁵³⁾

Pada gambar 5.2 dapat kita lihat: (A) Flap tulang rawan yang tidak stabil dan dasar tulang rawan yang terkalsifikasi dilakukan *debridement* dengan kuret (B) Penting untuk membersihkan lapisan tulang rawan yang terkalsifikasi dan membuat kantung yang kokoh yang dikelilingi tulang rawan yang sehat. (C) Tulang subkondral ditusuk dengan *awl*. (D) Mikrofraktur dibuat secara melingkar dari tepi ke arah sentral. (E) Penetrasi tulang subkondral dan jarak antar lubang dibuat 3 sampai 4 mm (F) Foto artroskopik menunjukkan langkah terakhir mikrofraktur. (G) Darah yang mengandung *stem cell* mesenkimial keluar dari sumsum tulang melalui lubang subkondral. (H) klot darah pada area defek yang diharapkan akan membentuk jaringan fibrokartilago.

4. Hasil

Klinis jangka pendek setelah mikrofraktur menunjukkan penilaian yang baik pada 67% sampai 80% pasien.⁽⁵⁶⁾ Meskipun hasil jangka pendek awal cukup menggembirakan, partisipasi terhadap olahraga menurun seiring berjalannya waktu, dengan menunjukkan skor Tegner yang menurun sampai 80% pada rata-rata *follow-up* 5 tahun.⁽⁵⁷⁾ Seperti kebanyakan teknik restorasi tulang rawan sendi lutut, lesi *condylar* cenderung menunjukkan hasil yang superior dibandingkan dengan cedera *patellofemoral*. Suatu tinjauan sistematis dari 12 penelitian yang menganalisis pasien yang telah menjalani prosedur mikrofraktur, sebesar 66% kembali melakukan aktivitas olahraga dengan rata-rata dalam waktu 8 bulan.⁽⁵⁸⁾

Sebuah penelitian *prospective randomized controlled trial* pada atlet kompetitif dengan membandingkan atlet yang menjalani prosedur mikrofraktur dan atlet yang menjalani prosedur *Osteochondral Autograft Transfer* (OAT). Kedua grup menunjukkan hasil klinis yang meningkat, grup OAT menunjukkan hasil yang baik pada 96% atlet dibandingkan mikrofraktur yang hanya 52% atlet.⁽⁵⁹⁾ Hanya 52% dari pasien mikrofraktur yang mampu kembali berolahraga seperti masa sebelum cedera setelah operasi.⁽⁵⁹⁾ Sebuah *randomized controlled trial* terhadap 80 pasien yang diterapi *Autologous*

Chondrocyte Implantation (ACI) atau mikrofraktur menunjukkan peningkatan hasil klinis pada kedua grup yang diikuti selama 5 tahun dengan perbedaan yang insgnifikan baik klinis maupun radiologis.⁽⁶⁰⁾

Komplikasi yang dapat terjadi pada metode mikrofraktur yaitu fraktur dari jembatan subkondral; pertumbuhan tulang yang berlebihan, hipertrofi *fibrocartilage*, dan fragmentasi atau delaminasi dari *fibrocartilage-subchondral junction*. Dapat terjadi kemungkinan hasil yang jelek ketika akan dilakukan ACI setelah mikrofraktur yang gagal, hal tersebut dapat diakibatkan karena stok tulang yang tersisa inadekuat.⁽⁶¹⁾

Mikrofraktur merupakan teknik yang simpel, tidak mahal, dan morbiditas yang minimal, diharapkan produk dari sumsum tulang akan mengisi defek dan akan berubah menjadi jaringan *fibrocartilage* yang secara histologis berbeda dan secara biomekanis inferior terhadap tulang rawan hialin. Hasil jangka pendek mikrofraktur bagus untuk pasien yang sesuai, tetapi kurang sesuai pada atlet dengan kebutuhan aktivitas tinggi yang diikuti jangka panjang.⁽⁵²⁾

B. Osteochondral Autograft Transfer (OAT)

1. Latar Belakang

Konsep *Osteochondral Autograft Transfer* (OAT) untuk perbaikan tulang rawan diperkenalkan oleh Bobic (metode *Single plugs*) dan metode (*multiple plugs* atau “mosaikplasti”) yang diperkenalkan Hangody *et al.*⁽⁶²⁾ pada akhir tahun 1990-an. *Autografting osteochondral* merupakan transplantasi jaringan osteokondral dari tulang rawansendi di area *non-weight-bearing* ke defek tulang rawan yang berada pada area *weight-bearing*. Tulang rawan hialin yang sama ditranplasikan berpotensi lebih tahan lama dan secara biomekanis lebih kuat dibanding dengan jaringan *fibrocartilage*. Metode ini terbatas untuk defek tulang rawan yang kecil karena dapat menimbulkan morbiditas pada daerah donor bila *graft* yang diambil terlalu besar.⁽⁵³⁾

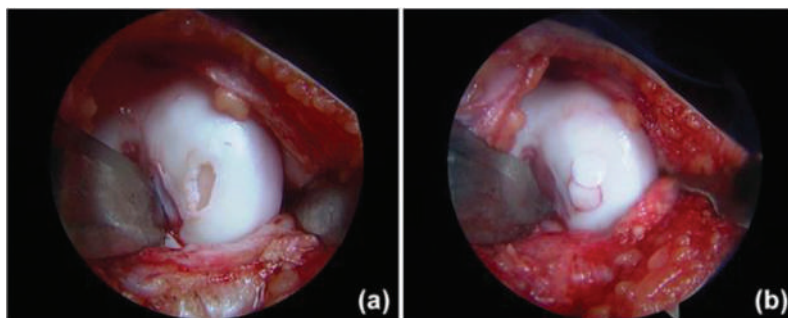
2. Indikasi

Osteochondral autografting secara umum digunakan untuk lesi fokal yang kecil pada daerah kondilus femur dengan ukuran yang tidak lebih besar dari 1,5 hingga 2 cm. Ukuran (diameter) dan jumlah lubang yang

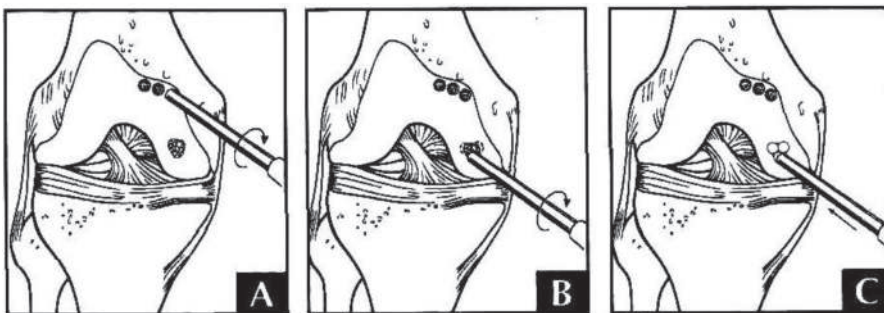
dibutuhkan untuk mengisi defek juga merupakan hal yang penting untuk dipertimbangkan.⁽⁵³⁾

Osteochondral plug diambil dari bagian persendian yang *non- weight-bearing*. *Mosaicplasty (osteochondral plug multiple* yang disusun secara beraturan), dilaporkan pertama kali pada awal 1990-an.⁽⁶²⁾ Meskipun OAT pada awalnya hanya digunakan terbatas pada defek kecil pada tulang rawan sendi lutut, tetapi sekarang teknik ini digunakan pada beberapa sendi, seperti defek tulang rawan sendi pinggul, pergelangan kaki, bahu, dan siku.⁽⁵²⁾

Batasan utama OAT adalah ukuran defek. Teknik ini paling sesuai untuk defek 1 sampai 4 cm².⁽⁶³⁾ Lesi lebih besar (8 sampai 9 cm²) dapat dilapisi dengan beberapa plug tetapi dengan risiko morbiditas donor yang signifikan.⁽⁶⁴⁾ Karena tingkat kegagalan yang tinggi dan ketidaksesuaian tebal tulang rawan antara situs donor troklea dan lokasi penerima patela, beberapa telah



Gambar 5.3 *Osteochondral Autograft Transfer (OAT)*. (a) lesi dari kondilus lateral femur setelah *debridement* dan (b) dilakukan OAT menggunakan teknik mosaikplasti.⁽⁶⁵⁾



Gambar 5.4 *Osteochondral Autograft (Mosaikplasti)*.⁽⁶⁶⁾

merekomendasikan untuk tidak menggunakan OAT pada lesi patela.⁽⁶⁵⁾ Kandidat ideal untuk OAT adalah pasien muda dengan kebutuhan aktivitas tinggi dengan defek tulang rawan femoralis unifokal atau defek tulang rawan troklea *full-thickness* dengan luas ≤ 2 sampai 3 cm² (Gambar 3).⁽⁶⁵⁾

Pada gambar 5.4, graft diambil dari tepi tulang rawan sendi pada daerah *non-weight-bearing* (A); Setelah defek dilakukan *debridement*, dibuat lubang-lubang yang sesuai dengan ukuran *graft*. (C) *Plug Osteochondral* dimasukkan ke dalam lubang yang telah dibuat secara *press-fit*.

3. Prosedur

- a. *Osteochondral autografting* dilakukan secara artroskopis atau menggunakan *mini arthrotomy*;
- b. portal asesoris kadang diperlukan untuk melihat lesi perpendikular dari permukaan sendi;
- c. evaluasi lesi untuk menentukan besar dan jumlah *graft* yang diperlukan;
- d. menentukan kecukupan tulang rawan dari area donor (troklea atau kondilus medial atau lateral);
- e. ambil plug donor terlebih dahulu untuk memastikan kecukupan *graft* sebelum membuat tempat peletakan *graft*;
- f. ambil *graft* minimal sepanjang 8 mm;
- g. siapkan resipien dengan alat pelubang atau bor seakurat mungkin dengan ukuran dan bentuk donor;
- h. masukkan perlahan *graft* tersebut dengan alat untuk memasukkan *graft*; harus diingat untuk tidak memasukkan *graft* dengan tenaga yang dapat menyebabkan fraktur pada *graft* atau kematian kondrosit; dan
- i. *graft* harus dicuci dan disamakan kontur dengan permukaan sendi sekitarnya.⁽⁵³⁾

4. Hasil

Analisis histologis menunjukkan durabilitas yang tinggi terhadap tulang rawan hialin yang ditransfer.⁽²³⁾ Hasil klinis baik ditunjukkan pada 92% lesi kondil femoralis, 87% lesi tibialis, dan 79% lesi troklea atau patela. Sebanyak 85% pasien dengan defek *osteochondral* pada lutut menunjukkan

perbaikan nyeri dan klinis yang signifikan post OAT. Sebanyak 91% pasien post-OAT kembali ke aktivitas olahraga pada waktu rata-rata 7 bulan (kisaran 4–11 bulan).

Komplikasi OAT dan mosaikplasti meliputi pengisian berlebih atau penutupan berlebih dari situs donor dengan jaringan tipe fibro tulang rawan, yang berpotensi mengakibatkan gejala nyeri atau mekanis. Sebuah laporan tentang 1097 prosedur mosaikplasti OAT menunjukkan tingkat komplikasi yang relatif rendah: 56 (8%) hemartrosis; 4 (0,4%) infeksi; dan 4 (0,4%) trombosis vena dalam.

Singkatnya, OAT adalah pilihan terapi yang baik untuk cedera *osteochondral* pada sendi lutut. Daerah resipien akan diisi dengan tulang rawan hialin asli yang lebih tahan lama daripada *fibrocartilage*. OAT ideal digunakan pada pasien muda dengan kebutuhan aktivitas tinggi dengan ukuran defek ≤ 2 sampai 3 cm².

C. ***Osteochondral Allograft Transplantation (OCA)***

1. Latar belakang

Osteochondral allografting (OCA) pertama kali dideskripsikan oleh Eric Lexer di Jerman tahun 1908 dan muncul pada tahun 1970-an sebagai pilihan terapi untuk luka pascatrauma berat, osteonecrosis, dan tumor juxta-sendi tertentu. Sejak tahun 1990-an, OCA mulai digunakan untuk terapi defek *osteochondral* seperti *osteochondritis dissecans*.⁽⁵³⁾

Dasar ilmiah dari *osteochondral allografting* adalah transplantasi tulang rawan hialin dewasa yang mengandung *chondrocytes* hidup yang bertahan dalam transplantasi dan mendukung matriks tulang rawan hialin tanpa batas waktu, dalam teori mempertahankan homeostasis jaringan.⁽⁷⁾ Para peneliti memaparkan bahwa kondrosit masih layak walaupun 29 tahun setelah transplantasi. Bagian *osseus* dari *graft* berfungsi sebagai perancah osteokonduktif untuk penggabungan *graft* dan seringkali untuk mengembalikan tulang yang hilang. *Graft* osteokondral dianggap *immunoprivileged* relatif, karena merupakan non vaskularisasi dan membuat kondrosit terlindungi dari imun inang dalam matriks hialin. Teknologi untuk penyimpanan cangkok *osteochondral* yang berkepanjangan telah menyebabkan komersialisasi pengolahan dan distribusi *graft*. Biaya dan ketersediaan *allograft* tetap menjadi rintangan utama aplikasi klinis.⁽⁵³⁾

2. Indikasi

Alograf Osteokondral sangat sesuai untuk lesi osteokondral seperti *osteochondritis dissecans*, *focal osteonecrosis*, atau trauma periartikular di mana kelainan bentuk tulang atau defisiensi terjadi terkait dengan penyakit kartilago.⁽⁵³⁾ Berikut ciri-cirinya

- lesi kondral dan osteokondral lebih besar dari 2 cm²;
- osteokondritis dissecans* tipe III atau IV;
- osteonekrosis rekonstruksi post-traumatik.

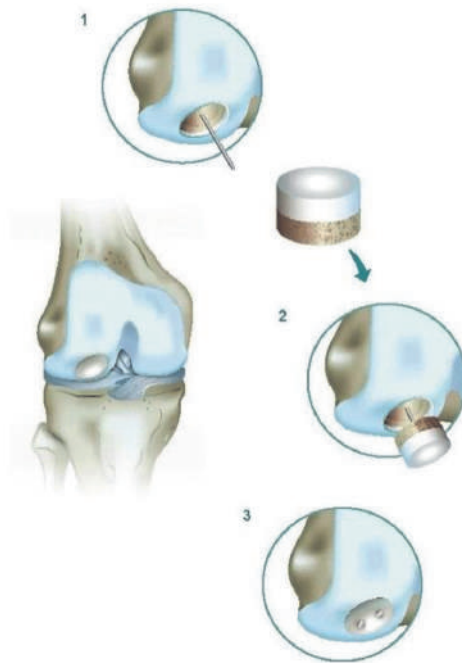


Gambar 5.5 Transplantasi alograf osteokondral. ⁽⁵²⁾

Pada gambar 5.5 dapat kita lihat: (a) Contoh Transplantasi alograf osteokondral digunakan untuk terapi lesi kartilago yang besar dari kondilus medial femur. (b) Tempat peletakan disiapkan untuk menerima plug pertama pada posisi posterior. Setelah diletakkan, diputuskan perlu untuk menambahkan plug tambahan pada sisi anterior. (c) Tempat peletakan disiapkan untuk plug kedua, yang mana kemudian diletakkan anterior dari plug pertama menggunakan teknik mosaikplasti.

OCA telah menunjukkan hasil klinis yang konsisten dan dapat digunakan untuk terapi berbagai defek kartilago sendi lutut dengan menggunakan donor alograf dari kadaver yang sesuai. *Graft* kadaver dapat mengurangi morbiditas pada daerah donor dan memungkinkan untuk digunakan pada lesi yang lebih besar (>2–3 cm²). Meskipun respons imunogenik mikroskopis terhadap jaringan kartilago alograf yang ditransplantasikan masih mungkin terjadi, tetapi respons klinis yang signifikan dalam sendi hampir tidak mungkin terjadi karena matriks kartilago yang intact mencegah kontak antara *chondrocytes donor* dan *antibody host*.⁽⁶⁷⁾

Komposisi alograf osteokondral terdiri dari kartilago hialin yang viabel dengan tulang subkondral dengan ketebalan 5 sampai 8 mm. Metode



Gambar 5.6 Transplantasi Alograf Osteokondral. 1. Inseri guide pin secara tegak lurus pada daerah kartilago sendi yang defek; 2. Inseri plug alograf osteokondral ke tempat defek; 3. Pemasangan sekrup untuk memfiksasi graft.⁽⁵⁵⁾

yang paling umum untuk penyimpanan *graft* adalah dengan metode pendinginan selama 14 hari saat analisis mikrobiologi dan serologi dilakukan. Meskipun kondrosit dapat bertahan hingga 42 hari setelah proses *harvest*, direkomendasikan untuk melakukan implantasi pada 14 sampai 28 hari setelah pengambilan agar viabilitas sel masih dalam kondisi optimal.⁽⁶⁷⁾

OCA merupakan pilihan yang menarik untuk terapi defek kartilago dan osteokondral besar dengan luas >2 cm sampai 3 cm². Teknik ini dapat digunakan untuk terapi defek kartilago sendi pada area kondilus femoralis, troklea, atau patela pada pasien dengan kebutuhan aktivitas tinggi dan juga pada pasien tua dengan kebutuhan aktivitas rendah. Pasien dengan riwayat terapi mikrofraktur atau ACI yang gagal tidak kontraindikasi untuk terapi OCA, OCA juga dapat memperbaiki defek pada tulang. Sebelum dilakukan operasi maka *graft* harus sudah sesuai dengan daerah resipien berdasarkan pengukuran x-ray, *computed tomography*, atau MRI.⁽⁶⁸⁾

3. Prosedur

- a. Alograf osteokondral dilakukan melalui artrotomi mini atau standar artrotomi;
- b. alograf osteokondral dilakukan dengan *mini approach* atau *standard arthrotomy approach*;
- c. defek diekspos dan diukur, kemudian *guide pin* diletakkan melalui titik tengah lesi, perpendikular terhadap permukaan lesi;
- d. lesi kemudian di-reamer untuk membuang kartilago yang rusak dan sedikit tulang (3–6 mm);
- e. dilakukan pengukuran kedalaman daerah resipien yang telah disiapkan;
- f. *plug allograft* diambil dari jaringan donor menggunakan *coring reamer*;
- g. ukuran plug disesuaikan dengan daerah resipien dan kelebihan tulang dibuang sehingga didapatkan *graft plug* donor yang presisi dengan resipien;
- h. *graft* dicuci untuk menghilangkan darah dan debris dan ujung tulang dirapikan untuk memfasilitasi insersi;
- i. *graft* dimasukkan secara perlahan dengan *tamp*; dan
- j. *graft* yang longgar difiksasi dengan pin atau *screw absorbable*.⁽⁵³⁾

4. Hasil

Pada pasien yang dipilih dengan tepat, OCA telah menunjukkan tingkat kelangsungan hidup Kaplan-Meier 5–10 tahun masing-masing 95% dan 85% untuk lesi kondil femoralis dan tingkat kelangsungan hidup 10% untuk *graft tibial plateau*.⁽¹⁹⁾ Bukti tingkat 2 telah direplikasi dalam sejumlah studi tingkat 4. Tindak lanjut jangka panjang (rata-rata 7–8 tahun) defek kondilar yang sangat besar dengan luas rata-rata 7,5 cm² telah menunjukkan hasil yang baik hingga sangat baik pada 72% pasien, dengan tingkat revisi 15%.⁽¹⁴⁾ Lesi patelofemoral cenderung memiliki hasil yang kurang baik, hanya 60% hasil yang bagus yang menghasilkan 20 defek patellofemoral selama *follow-up* 8 tahun.⁽⁵²⁾

Krych *et al.* melaporkan tingkat kembali beraktivitas olahraga untuk 43 atlet kompetitif setelah OCA (23% di antaranya telah gagal dalam operasi kartilago); ukuran cacat rata-rata adalah 7,25 cm². Tujuh puluh sembilan

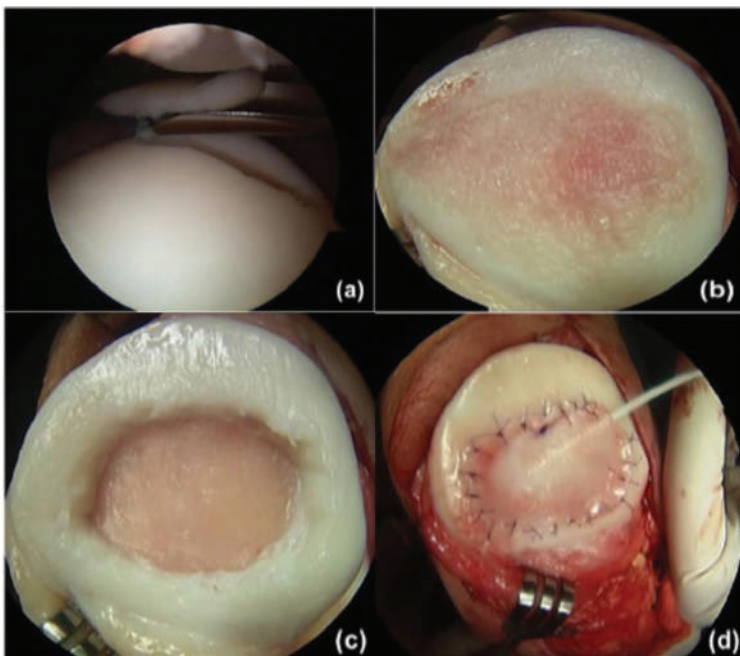
persen dapat kembali ke tingkat *preinjury* dan 88% kembali seperti semula pada rata-rata 2,5 tahun tindak lanjut. Faktor-faktor yang berakibat negatif untuk kembali beraktivitas olahraga termasuk gejala lebih dari 12 bulan sebelum operasi dan usia pasien >25 tahun.

Singkatnya, OCA adalah pilihan tepat untuk defek kartilago *full-thickness* lutut dengan luas 2 sampai 8 cm² atau lebih besar. Keuntungannya termasuk minimnya morbiditas situs donor, restorasi permukaan sendi langsung dengan kartilago hialin, kelangsungan hidup sel yang terbukti, dan penggantian defisit tulang subkondral yang tepat. Kelemahan prosedur meliputi ketersediaan *graft*, risiko teoritis transmisi virus dan bakteri,⁽¹²⁾ dan pertimbangan logistik untuk penjadwalan operasi dalam jendela waktu yang sempit untuk mengoptimalkan viabilitas sel.⁽⁵²⁾

D. *Autologous Chondrocyte Implantation (ACI)* dan *Matrix-induced Autologous Chondrocyte Implantation (MACI)*

1. ACI

ACI adalah proses 2 tahap di mana biopsi kartilago sendi pasien didapat pada tahap awal dan setelah perluasan *ex vivo*, sel ditanamkan ke dalam defek selama tahap kedua (Gambar 5.1). ACI memiliki keuntungan mengobati lesi yang luas (sampai 10 cm) dengan mengembalikan kartilago seperti hialin.⁽⁶⁰⁾ Hal ini berguna dalam mengobati luka yang gagal di debridement atau teknik reparatif lainnya. ACI membutuhkan stok tulang yang baik di dasar defek kondral. *Bone loss* lebih besar dari 6 sampai 8 mm (biasanya terlihat pada *osteocondritis dissecans*) mungkin memerlukan pencangkakan tulang sebagai prosedur terpisah atau dapat dilakukan bersamaan sebagai prosedur satu tahap.⁽⁶⁹⁾ Namun, tulang subkondral yang abnormal berperan dalam peningkatan tingkat kegagalan ACI sebagai prosedur penyelamatan untuk kegagalan prosedur *mikrofraktur*. Kandidat untuk menjalani prosedur ACI yang ideal adalah pasien aktif muda dengan defek kondral *full-thickness* antara 2 dan 10 cm yang dikelilingi oleh kartilago stabil dan sehat. ACI paling cocok untuk lesi kondil femur unifokal tetapi juga dapat digunakan untuk penyakit multifokal.⁽⁷⁰⁾



Gambar 5.7 Contoh *full-thickness defect* pada patela diobati dengan *Autologous Chondrocyte Implantation* (ACI).⁽⁵²⁾

Pada gambar 5.7 dapat kita lihat: (a) Biopsi awal yang diperoleh pada tahap pertama diambil dari superolateral troklea. (b) Selama tahap kedua dari prosedur ini, patela benar-benar dievakuasi meskipun artrotomi dan lesi mudah diidentifikasi. (c) *debridement* secara keseluruhan, dan (d) sebuah *patch* kolagen dijahit di tempat meninggalkan lubang kecil di bagian superior untuk injeksi sel.

Laporan awal menunjukkan hasil yang baik sampai memuaskan pada 84–90% pasien pada periode 3 tahun setelah prosedur ACI pada kondil femur. Studi jangka panjang juga menunjukkan hasil yang baik sampai memuaskan pada 82% pasien, pada periode 5 sampai 11 tahun setelah operasi.⁽⁷¹⁾ Hasil serupa telah ditunjukkan dalam penelitian multisenter terhadap 32 pasien anak (usia 11–17) dengan *follow-up* minimal 2 tahun. Sebuah tinjauan sistematik tingkat 3 terhadap pasien yang menjalani ACI telah mengungkapkan tingkat pengembalian rata-rata untuk tingkat olahraga 67% pada rata-rata 18 bulan (kisaran 12–36 bulan) di 7 penelitian.⁽⁷²⁾

Studi komparatif ACI terhadap metode pengobatan kartilago lainnya telah menunjukkan hasil yang setara atau superior dan ACI telah menunjukkan hasil klinis yang lebih baik untuk patela dan lesi troklear dibandingkan teknik restorasi lainnya.⁽⁷³⁾ Dalam studi tingkat 1 yang membandingkan ACI dengan mikrofraktur pada 80 pasien (40 mikrofrakturs dan 40 ACI), tidak ada perbedaan signifikan dalam hasil klinis atau radiografi yang ditemukan pada *follow-up* rata-rata 5 tahun. Keterbatasan dari studi ini meliputi kurangnya pencocokan pasien berdasarkan ukuran atau lokasi lesi. Bila dibandingkan dengan OAT, prosedur ACI dilaporkan memiliki skor Lysholm yang lebih tinggi pada *follow-up* rata-rata 2 tahun.⁽⁶⁰⁾ ACI lebih baik dari OAT untuk lesi besar (rata-rata, 4,7 cm), dengan hasil bagus sampai sangat baik pada 88% dibanding dengan 69%. Dalam perbandingan teknologi ACI generasi lanjut, seperti *chondrocyte matrix-induced implantation* (MACI) dan *chondrocyte implantation* (CCI) terhadap mikrofraktur, kedua teknik tersebut menghasilkan hasil klinis yang lebih baik. Teknik yang lebih baru ini mulai populer di Eropa sebagai upaya untuk meningkatkan kualitas biologis *chondrocytes* (CCI) dan memperbaiki proses implantasi (MACI). CCI meningkatkan hasil proliferasi sel dengan mengurangi diferensiasi sel kondrosit yang terjadi selama ekspansi sel *ex vivo* dengan ACI tradisional.⁽⁷⁴⁾

Terlepas dari laporan yang menggembirakan ini, ACI dikaitkan dengan komplikasi potensial, termasuk hipertrofi *graft* periosteal, fusi yang terganggu, dan kegagalan *graft*. Hipertrofi *graft* periosteal umum terjadi pada 15–36% pasien. Hipertrofi periosteal akut dan morbiditas di tempat donor telah dapat dieliminasi dengan teknik cakupan *graft* lanjutan, seperti prosedur ACI yang tertutup kolagen.⁽²⁴⁾

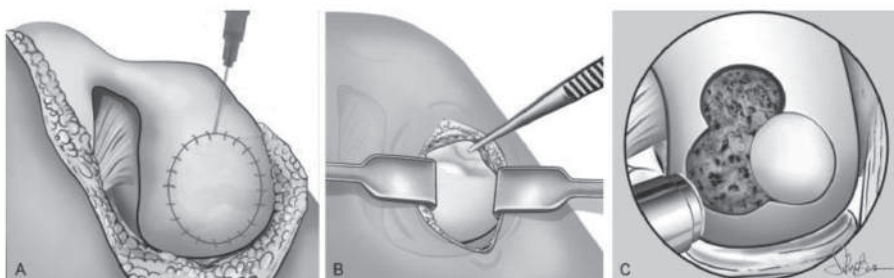
ACI adalah teknik handal yang dapat digunakan untuk mengobati luka kartilago besar, *unifocal* atau *multifocal* pada pasien dengan permintaan tinggi. Ini memiliki keuntungan dari *filling defect* dengan kartilago seperti hialin dan tidak dibatasi oleh geometri lesi. Prosedur bedah 2 tahap memerlukan perencanaan yang teliti, perluasan sel *ex vivo* oleh perusahaan komersial, dan biaya yang cukup besar.⁽⁶⁶⁾

2. MACI

Teknik MACI terdiri dari dua tahap. Tahap pertama adalah prosedur artroskopik, menggunakan biopsi kartilago sehat yang ditanam dari bagian

permukaan artikular yang tidak menumpu (umumnya *intercondylar notch*) untuk kultur sel *autologous chondrocyte*. Tahapan kedua dengan melakukan prosedur implan pada *expanded chondrocytes*.⁽²⁵⁾

Bioteknologi MACI menyederhanakan langkah kedua, yang berbeda tergantung pada *scaffold* yang digunakan. Pendekatan *mini open* dapat digunakan untuk mempersiapkan *debridement* situs lesi yaitu daerah luka sampai ke tulang subkondral. Kemudian, menggunakan *template foil* yang mencerminkan ukuran dan geometri luka, matriks *chondrocyte-loaded* dipotong sesuai ukuran dan disesuaikan ke dalam luka dengan permukaan sel yang menghadap ke tulang subkondral. Dalam kasus pendekatan artroskopik, instrumen yang digunakan yaitu area melingkar dengan regular margin untuk dicangkokkan *graft* yang dirancang khusus dengan *cannulated bor* profil rendah. Perangkat pengiriman kemudian diisi dengan jaringan bioteknik yang diangkut dan diposisikan di daerah yang disiapkan. Bergantung pada karakteristik perekat *graft*, tidak memerlukan serat fibrin atau jahitan, tapi untuk beberapa biomaterial, lem fibrin digunakan untuk memperbaiki implan dan teknik fiksasi *transosseous* telah ditujukan untuk memastikan fiksasi *graft* yang aman bahkan pada luka tanpa bahu yang stabil.^(52,66,76)



Gambar 5.8 Representasi skematis (A) *open approach* (ACI); (B) *mini-open approach* (MACI); (C) *arthroscopic approach* (MACI).⁽⁶⁶⁾

MACI telah dikembangkan dengan upaya untuk mengatasi sebagian besar masalah yang terkait dengan kultur sel dan teknik bedah. Teknologi rekayasa jaringan memungkinkan penggunaan *cell loaded scaffold*. Ini adalah struktur 3-D yang dikembangkan untuk memberikan dukungan terhadap adhesi sel, proliferasi dan produksi matriks, dan pada akhirnya pembentukan jaringan mirip kartilago.⁽⁷⁷⁾ Pemeliharaan fenotipe yang berbeda dengan kondrosit dan

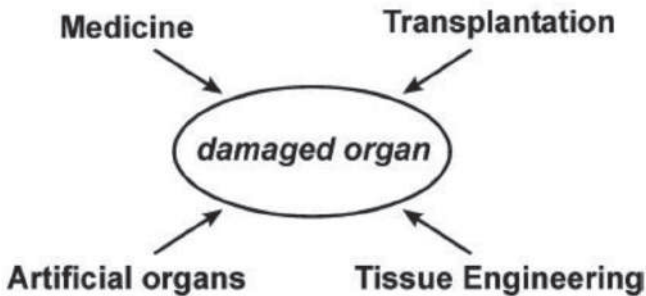
hilang selama kultur cair, telah didokumentasikan dengan penggunaan 3-D *scaffold*.⁽⁷⁸⁾ Terlebih lagi, teknik MACI dapat dilakukan secara artroskopi atau melalui paparan minimal sehingga menghindari pendekatan pembukaan lutut yang lebar yang diperlukan untuk prosedur ACI tradisional.^(26,29)

Ebert *et al.* menggunakan membran kolagen kondrosit yang berbeda dan menemukan perbaikan klinis dan fungsional dan tingkat kepuasan pasien yang tinggi. Dia juga melaporkan hasil MRI yang baik pada 41 pasien pada *follow-up* 5 tahun. Kreuz *et al.* menggunakan dua komponen *gel-polymer scaffold bioresorben* untuk terapi osteoarthritis degeneratif fokal dan ringan pada lutut dan menunjukkan bahwa hasil klinis yang baik stabil selama periode 4 tahun. Ferruzzi *et al.* menganalisis hasil yang diperoleh dengan *scaffold* asam hialuronat 3-D, melaporkan 50 pasien mengalami lesi *osteoarthritis dissecans* dan traumatis. Dia melaporkan hasil klinis yang baik dan sangat baik pada *follow-up* minimal 5 tahun. Penelitian ini juga melaporkan temuan MRI mereka yang menunjukkan bahwa jaringan perbaikan kartilago terintegrasi dengan baik pada 93% pasien mereka.⁽¹⁾ Studi kohort prospektif *non randomized* mendokumentasikan hasil yang baik dari waktu ke waktu pada kelompok MACI. Menariknya, pada rentang waktu yang sama, kelompok kontrol mikrofraktur menunjukkan penurunan tingkat efektivitas berdasarkan laporan pasien.⁽⁷⁶⁾

BAB VI

REKAYASA JARINGAN KARTILAGO SENDI

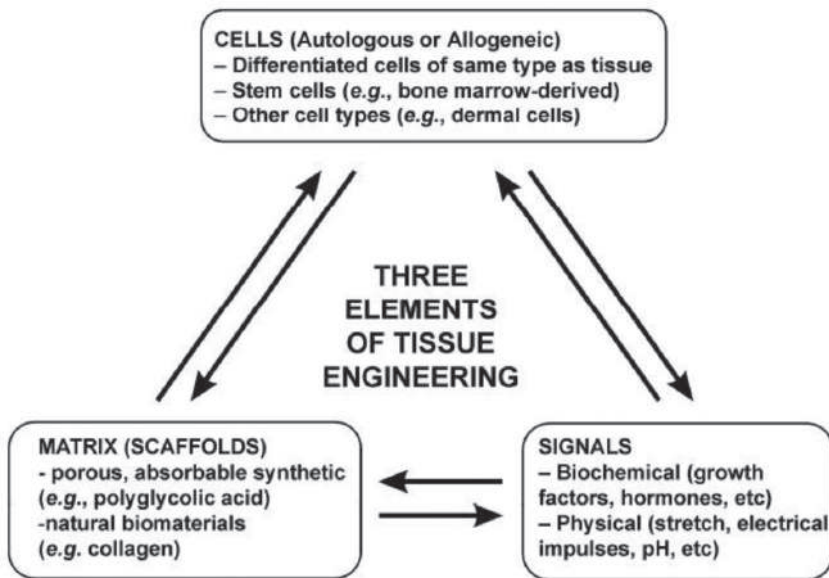
Tissue engineering atau rekayasa jaringan adalah suatu bidang ilmu interdisipliner yang menerapkan prinsip-prinsip biologis dan rekayasa untuk mengembangkan suatu pengganti yang layak dalam usaha mengembalikan, mempertahankan, dan meningkatkan fungsi suatu jaringan. Tujuan utama dari rekayasa jaringan adalah untuk memperbaiki kerusakan suatu organ atau jaringan. Ada beberapa cara untuk memperbaiki kerusakan organ/jaringan, yaitu dengan terapi farmakologis, penggantian organ/jaringan dengan trasplantasi atau implantasi organ buatan, dan rekayasa jaringan (*tissue engineering*).⁽⁸¹⁾



Gambar 6.1 Alternatif terapi kerusakan organ/jaringan.⁽⁸²⁾

Rekayasa jaringan memberikan alternatif terhadap transplantasi organ. Hal ini mampu meminimalkan angka operasi invasif, tetapi selalu ada kemungkinan untuk *immunoogical rejection* atau kegagalan mempertahankan fungsi.⁽⁸³⁾ Risiko terjadinya kegagalan dapat dikurangi dengan membuat rekayasa jaringan yang semirip mungkin dengan organ alami. Untuk mencapai hal ini, ada beberapa faktor dalam sistem biologis yang harus

dipertimbangkan, yaitu (a) faktor biomaterial yang dapat menimbulkan efek biological nonspesifik dan menyebabkan perubahan *mechanical environment* lokal, (b) *biomaterial design* untuk meminimalisir respons imun yang dapat menyebabkan inflamasi dan *rejection* (penolakan), (c) *biomaterial design* untuk menciptakan substrat yang sesuai dalam proses *cell survival* dan diferensiasi *implanted cell*, serta (d) pentingnya mempertahankan keseimbangan *microenvironment* dari *host* dan *tissue replacement* untuk mempertahankan fungsi sel yang tepat ke arah *repair* dan regenerasi.⁽⁸⁴⁾



Gambar 6.2 Skema trias rekayasa jaringan.⁽⁸²⁾

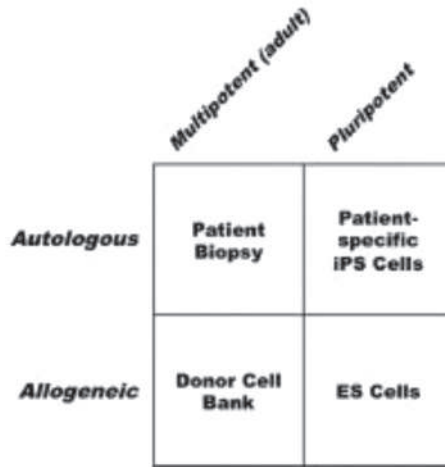
Pengembangan rekayasa jaringan yang optimal dilakukan melalui kombinasi faktor-faktor yang dijelaskan dalam trias rekayasa jaringan, yaitu matriks (*scaffold*), sinyal, dan sel yang tampak pada Gambar 6.2. Pada rekayasa jaringan tulang atau *bone tissue engineering*, digunakan kombinasi trias rekayasa jaringan yang terdiri dari *osteoconductive matrix*, *bone-forming cells*, dan *osteogenic growth factor*.⁽⁸⁵⁾

A. Sel, Matriks (*Scaffold*), dan Sinyal *Growth Factor*

1. Sel

Sel merupakan salah satu faktor dalam trias rekayasa jaringan yang memungkinkan untuk terjadinya proliferasi sel baru. Dalam proses penyembuhan, *undifferentiated cell* direkrut melalui proses sinyal biomekanik dan biokimia untuk berdiferensiasi dan membentuk kembali bagian jaringan.⁽⁸⁶⁾ Hal penting dalam proses ini adalah diferensiasi dari sel progenitor menjadi *phenotypically specialized cell* untuk mengembalikan kontinuitas dan fungsi jaringan seperti semula. Dalam rekayasa jaringan tulang, keberadaan sel osteoprogenitor sangat penting untuk memfasilitasi pembentukan tulang baru. Osteoprogenitor sel ini akan berdiferensiasi menjadi sel spesifik dengan kapasitas membentuk tulang, seperti osteoblas. Osteoblas berasal dari MSC (*Mesenchymal Stem Cell*) yang terdiferensiasi karena stimulasi *growth factor* seperti TGF- β family (*Transforming Growth Factor-beta*) dan BMPs (*Bone Morphogenic Proteins*). *Growth factor* diekskresikan ke dalam *Extracellular Matrix* (ECM) dan turut berperan dalam proses autokrin, parakrin, atau endokrin untuk memengaruhi diferensiasi, proliferasi, dan maturasi sel.⁽⁸⁷⁾

Dalam pengembangan kedokteran regeneratif, penggunaan sel progenitor eksogen merupakan langkah vital untuk mempercepat proses *phenotypic differentiation* secara langsung. Pendekatan kedokteran regeneratif modern menggunakan *osteogenic progenitor*, terutama MSC memiliki potensi tinggi dalam keberhasilan rekayasa jaringan tulang. MSC adalah *stem cell* multipoten yang memiliki kemampuan untuk memperbaharui diri dengan melakukan perbaikan secara intrinsik dan regenerasi jaringan di mana mereka tinggal pada kondisi trauma atau kerusakan jaringan. Selain itu, MSC memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi berbagai jaringan ikat lainnya seperti *cartilage*, tulang, tendon, jaringan adipose, dan otot yang ditandai oleh ekspresi penanda permukaan sel spesifik.⁽⁸⁸⁾



Gambar 6.3 Empat kelas sumber sel induk untuk rekayasa jaringan.⁽⁸⁸⁾

Sel autolog diperoleh dalam sampel biopsi yang dipanen dari individu yang kemudian akan menerima konstruksi rekayasa. Perluasan sel secara *in vitro* dan regenerasi dan perawatan jangka panjang sel yang diturunkan dari biopsi *in vivo* seringkali akan bergantung pada adanya sel induk yang dibatasi garis keturunan di jaringan yang diobati. Pada prinsipnya, setiap jenis sel yang diinginkan juga dapat diperoleh untuk pasien dengan pemrograman ulang ke sel pluripoten dari biopsi sel yang diperoleh dari darah, kulit, rambut, urine, dan sel-sel iPS. Kemudian, sel-sel iPS dibatasi pada garis keturunan yang diinginkan dan digunakan untuk konstruksi rekayasa jaringan. Sel alogenik bersumber dari sel yang diambil dari jaringan donor. Contoh yang sudah mapan adalah penyimpanan sel darah tali pusat (501). Garis sel ES pluripoten (atau sel-sel sel iPS) juga dapat digunakan sebagai sumber untuk sel-sel pembatas turunan untuk produk di luar rak.^(87,88)

2. Matriks (*Scaffold*)

Matriks atau *scaffold* merupakan kerangka bangun utama dalam rekayasa jaringan. Tujuan utama *scaffold* rekayasa jaringan adalah untuk meniru kondisi lingkungan alami dari jaringan target sehingga dapat mendukung terbentuknya jaringan baru. Kriteria ideal untuk *scaffold* rekayasa jaringan terdiri dari (a) mendukung regenerasi jaringan secara mekanik, (b)

memiliki struktur yang memungkinkan untuk terjadinya adhesi sel, *cellular ingrowth*, dan infiltrasi jaringan, (c) mirip dengan matriks ekstraseluler asli, (d) kompatibel/cocok dengan jaringan di sekitarnya, dan (e) memiliki tingkat degradasi sehingga dapat menjadi matriks sementara untuk mendukung pertumbuhan jaringan baru.⁽⁸⁷⁾

Dalam rekayasa jaringan tulang, pemilihan kerangka bangun (*scaffold*) yang tepat dan mirip dengan *extracellular matrix* (ECM) akan memberikan sifat *osteoconductive* yang berfungsi tidak hanya sebagai substrat untuk proliferasi sel, tetapi juga memberikan lingkungan untuk diferensiasi dan menciptakan *microenvironment* yang berisi kandungan fisik, kimia, dan mekanik yang mirip dengan jaringan aslinya. Penggunaan biomaterial yang mirip dengan matriks ekstraseluler ini bisa didapatkan dari sumber alami seperti kolagen, asam hialuronat, selulosa, alginat, dan kitosan.^(85,86)

3. Sinyal *Growth Factor*

Istilah *growth factor* mengacu pada protein alami yang mampu merangsang pertumbuhan sel, proliferasi dan diferensiasi seluler. Faktor pertumbuhan penting untuk mengatur berbagai proses seluler. Faktor pertumbuhan biasanya berperan sebagai molekul pemberi sinyal antarsel. Contohnya adalah sitokin dan hormon yang mengikat reseptor spesifik pada permukaan sel target mereka. Mereka sering mempromosikan diferensiasi sel dan pematangan, yang bervariasi antara faktor pertumbuhan. Sebagai contoh, protein morfogenik tulang merangsang diferensiasi sel tulang, sementara faktor pertumbuhan fibroblas dan faktor pertumbuhan endotel vaskular merangsang diferensiasi pembuluh darah (*angiogenesis*).⁽⁸⁷⁾

Protein faktor pertumbuhan individu cenderung terjadi sebagai anggota keluarga protein struktural dan evolusi yang lebih besar. Ada banyak keluarga faktor pertumbuhan, seperti protein morfogenetik *bone*, faktor pertumbuhan epidermal (EGF), *erythropoietin* (EPO), *fibroblast growth factor* (FGF), faktor stimulasi koloni granulosit (G-CSF), *granulocyte-macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF), faktor diferensiasi pertumbuhan-9 (GDF9), faktor pertumbuhan hepatosit (HGF), faktor pertumbuhan mirip insulin (IGF), *myostatin* (GDF8), faktor pertumbuhan saraf (NGF) dan neurotropi lainnya, trombosit Faktor pertumbuhan (PDGF), *thrombopoietin* (TPO), *transforming*

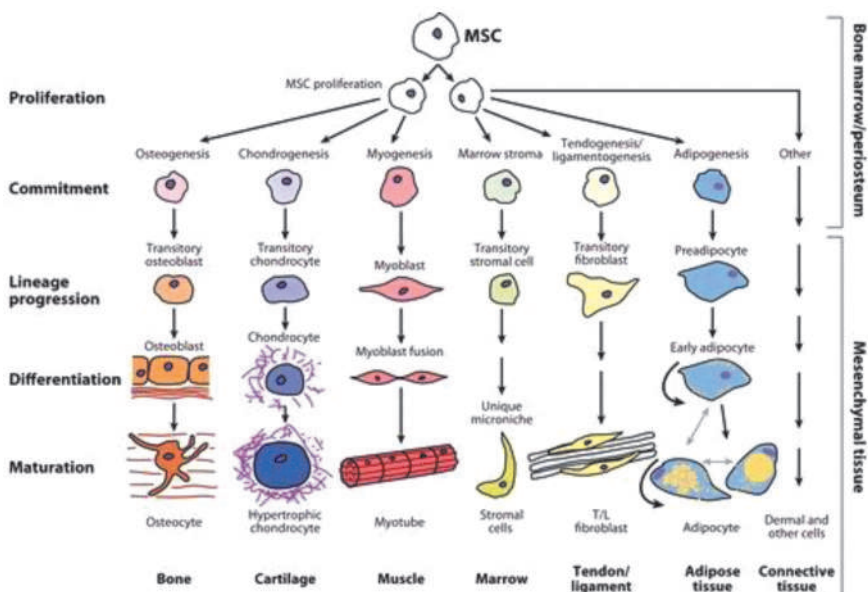
growth factor alfa (TGF- α), transformasi faktor pertumbuhan beta (TGF- β), dan faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF).⁽⁸⁷⁾

Faktor pertumbuhan dan perancah memberikan peran biologis penting untuk augmentasi terapi berbasis sel punca. Mereka mungkin juga menawarkan pilihan terapeutik yang berdiri sendiri. Faktor pertumbuhan adalah sinyal molekul yang menginstruksikan sel selama proses perkembangan dan regeneratif. Untuk konsistensi, kita mengacu pada faktor pertumbuhan karena semua agen berbasis protein digunakan untuk mengatur respons dan perilaku sel. Contoh, faktor pertumbuhan untuk tujuan regenerasi tulang meliputi faktor pertumbuhan fibroblas (FGF), protein morfogenetik tulang (*bone morphogenetic protein*/BMPs), faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF), faktor pertumbuhan turunan trombosit (PDGF), dan plasma kaya trombosit (PRP).⁽⁸⁶⁾

Penyampaian faktor pertumbuhan eksogen ke tempat anatomis tertentu telah terhambat oleh penetrasi jaringan yang buruk, migrasi yang tidak terkontrol ke lokasi yang diinginkan, dan internalisasi seluler yang tidak efisien karena degradasi enzimatis ekstraseluler. Selanjutnya, faktor pertumbuhan yang dibawa ke lokasi cedera selama fase destruktif penyembuhan luka terpapar pada lingkungan inflamasi yang bersifat hipoksia, asidosis, dan dihuni oleh neutrofil dan makrofag; akibatnya, faktor pertumbuhan tanpa pelindung memiliki paruh waktu *in vivo* pada urutan menit.⁽⁸⁶⁾

Untuk memperbaiki penyampaian faktor pertumbuhan regenerasi tulang, kita harus mendapatkan inspirasi dari pembentukan tulang embriogenik dan mekanisme penyembuhan fraktur yang terjadi secara alami pada cacat *osseous* berukuran subkritis. Pendekatan berbasis faktor pertumbuhan secara tradisional berfokus pada penyampaian agen tunggal, pada dosis tunggal, dan pada satu waktu untuk mendapatkan hasil biologis yang beraneka ragam.⁽⁸⁶⁾

Ada bukti untuk menyarankan sinergi antara faktor pertumbuhan regenerasi tulang ini. Sebagai contoh, BMP-2 dan VEGF telah dilaporkan berfungsi secara sinergis dalam aplikasi regenerasi tulang saat dikirimkan secara berurutan melalui perancah PLGA poli (-laktat-glikolat). Pemberian BMP-7 rekombinan manusia (rhBMP-7) bersamaan dengan rhPDGF-BB telah ditunjukkan untuk mendorong lebih banyak pembentukan tulang daripada setiap faktor pada defek yang berukuran sangat kritis pada tikus osteoporosis.⁽⁸⁶⁾



Gambar 6.4 Proliferasi, diferensiasi dan transdiferensiasi MSC menjadi berbagai jaringan

Kombinasi rhVEGF dan rhFGF-2 juga telah diteliti untuk meningkatkan angiogenesis. Telah menjadi jelas bahwa penyampaian beberapa faktor pertumbuhan dengan parameter temporal, spasial, dan dosis yang terinspirasi secara biologis sangat penting untuk pengembangan terapi regeneratif berbasis faktor pertumbuhan yang berhasil.⁽⁸⁶⁾

B. Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells (BM-MSCs)

BMSC pertama sekali ditemukan oleh Alexander Friedenstein pada tahun 1966 sebagai populasi yang membentuk koloni, terikat erat satu sama lain, dan berbentuk seperti sel-sel fibroblas yang dapat berdiferensiasi menjadi sel osteogenik. Sel ini berasal dari sumsum tulang. BMSC kini diketahui memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi berbagai macam jaringan mesenkim seperti kartilago (kartilago), tulang, lemak, otot, dan tendon. Selain itu, BMSC dapat pula berdiferensiasi menjadi beberapa macam jaringan lain seperti jaringan saraf dan hepatosit.⁽⁸⁹⁾

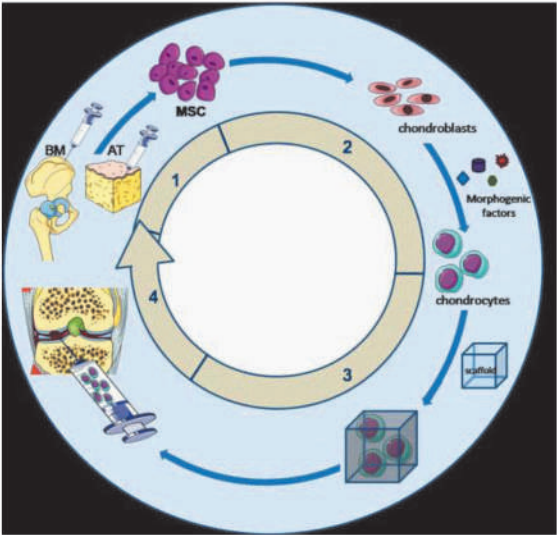
Stem cell (sel punca) yang berasal dari sumsum tulang (*bone marrow stem cell*/BM-MSC) merupakan sel punca yang paling banyak diteliti. BMSC memiliki beberapa sifat, di antaranya sebagai berikut.

1. Kemampuan perbaruan diri (*Self-renewal*)
Sel punca mampu memperbarui dirinya sendiri (*self-renewal*) dan memiliki kapasitas untuk berproliferasi. Kemampuan ini bergantung pada asal sel punca, usia donor sel, kondisi kultur, dan kecepatan pertumbuhan (*doubling time*) BMSC. BMSC sendiri memiliki kecepatan pertumbuhan berkisar antara 10 dan 30 jam.⁽⁹¹⁾
2. Kemampuan berdiferensiasi
Sel punca mampu berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel. Diferensiasi tersebut dikontrol oleh berbagai faktor, seperti faktor-faktor pertumbuhan, matriks ekstraseluler, dan hormon. Dengan menyediakan beberapa faktor pertumbuhan dan kultur pada suatu struktur 3 dimensi maka BMSC dapat didiferensiasikan menjadi sel tertentu. Contohnya adalah induksi yang menggunakan deksametason, β -gliserolfosfat, asamaskorbat, dan 1,25-dihydroxyvitamin D3 yang akan mengakibatkan BMSC berdiferensiasi menjadi osteoblas.⁽⁹²⁾
3. Kemampuan transdiferensiasi (*plasticity*)
Transdiferensiasi merupakan kemampuan sel untuk berubah menjadi sel lain. Sebagai contoh, sel lemak dapat berubah menjadi osteoblas. Sampai sekarang, penelitian molekular untuk identifikasi berbagai faktor yang mengontrol proses transdiferensiasi masih terus dilakukan.
4. Heterogenisitas
Masing-masing sel punca dari suatu koloni memiliki sifat berbeda dalam kemampuan proliferasi dan potensi untuk berdiferensiasi. Hanya sekitar 17% sel punca dari sumsum tulang yang mempunyai kemampuan proliferasi hingga 20 kali (*doubling*). Sebagian besar bersifat senesen (tidak berproliferasi) dan hanya sepertiga dari BMSC yang bisa berdiferensiasi menjadi osteoblas, kondroblas, atau sel lemak.

MSC adalah sel punca multipoten yang memiliki kemampuan untuk memperbarui diri, melakukan perbaikan secara intrinsik, dan melakukan regenerasi jaringan pada kondisi trauma atau kerusakan jaringan. Selain itu, MSC memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi berbagai jaringan ikat lainnya seperti kartilago, tulang, tendon, jaringan adipose, dan otot. Hal

ini ditandai oleh ekspresi penanda permukaan sel yang bersifat spesifik.⁽⁹³⁾ Pemikiran tentang sumsum tulang yang berasal dari MSC memiliki potensi untuk memfasilitasi diferensiasi osteokondral ketika ditanamkan *in vivo* telah lama disadari sehingga menghasilkan minat akan penggunaan sel-sel dalam rekayasa jaringan kartilago sendi.⁽⁸⁹⁾

Karakterisasi dan isolasi sel punca mesenkimal yang berasal dari membran sinovial menunjukkan bahwa populasi sel multipotensi berada dalam jaringan yang mampu merangsang kondrogenesis di bawah kondisi *in vitro* yang sesuai.⁽⁹⁴⁾



Gambar 6.5 Urutan peristiwa dari isolasi sel punca untuk implantasi pada rekayasa jaringan.⁽⁹⁵⁾

C. Freeze-Dried Bovine Cartilage Powder (FDBC Powder)

Freeze-drying dipergunakan secara luas untuk mengeringkan dan meningkatkan stabilitas berbagai produk farmasetikal semisal virus, vaksin, protein, peptida, dan agen pembawa koloid lainnya (liposom, partikel nano, dan emulsi nano). *Freeze-drying* dapat dibagi menjadi tiga tahap, yakni tahap pembekuan (solidifikasi), pengeringan primer (sublimasi es), dan pengeringan sekunder (desorpsi air yang tak membeku).^(96,97)

Pembekuan adalah tahap awal *freeze-drying*. Pada tahap ini, suspensi cairan didinginkan, kemudian terbentuk kristal air murni. Seiring berjalannya pembekuan, air yang terkandung dalam cairan semakin banyak yang membeku. Proses ini menghasilkan peningkatan konsentrasi cairan yang tersisa. Ketika suspensi cairan menjadi semakin terkonsentrasi, viskositas meningkat dan mengakibatkan penghambatan kristalisasi. Cairan berkonsentrasi tinggi ini semakin mengeras seiring berjalannya waktu untuk kemudian menjadi amorf, kristal, atau kombinasi keduanya. Persentase kecil air yang tertinggal dan tidak membeku dinamakan air terikat.⁽⁹⁸⁾

Tahap pengeringan primer merupakan proses sublimasi es dari bahan beku. Pada proses ini, panas ditransfer dari rak ke larutan beku melalui wadah dan vial, kemudian dialirkan ke bidang sublimasi. Es lalu menyublim dan uap air yang terbentuk akan mengalir. Uap air ditransfer ke permukaan melalui kondensor sekaligus mengalami kondensasi di dalamnya. Pada akhir langkah sublimasi terbentuklah *plug* berpori. Sedangkan tahap pengeringan sekunder berupa pembuangan air yang terabsorpsi dari produk. Air ini tidak mengalami pemisahan dari es selama pembekuan dan tidak mengalami sublimasi.⁽⁹⁷⁾ Hasil akhir dari ketiga tahap tersebut berupa produk yang tidak memiliki kandungan air lebih dari 5% dari berat kering.⁽⁹⁹⁾

Secara biomekanik, donor tulang jenis ini lebih lemah daripada yang hanya dibekukan (*deep-frozen grafts*). Sebuah kombinasi *freeze-drying* dan iradiasi menyebabkan penurunan kekuatan kompresi, *bending* dan torsi antara 10–70% sehingga donor tulang jenis ini jarang digunakan sebagai donor tulang struktural tetapi lebih sering dipakai untuk mengisi rongga atau *gap* pada tulang.⁽¹⁰⁰⁾

Secara biologis, sel donor tulang yang telah mengalami proses ini akan mati. Walaupun demikian, masih dimungkinkan untuk mempertahankan sel kondrosit dan osteosit agar tetap hidup dengan bahan krioprotektif. Pada proses beku kering konvensional, sel tidak mampu tetap hidup sehingga donor tulang beku kering tidak memiliki kemampuan osteogenik. Dengan kata lain, donor tulang beku kering tidak mampu menghasilkan tulang baru dengan sendirinya. Pada beberapa penelitian, donor jenis ini masih memiliki kemampuan osteokonduksi dan kekuatan struktural. Bahkan, melalui pemrosesan yang bertahap, bahan donor ini juga mampu menekan reaksi imunologik.⁽⁹⁹⁾

Pada akhir proses beku kering terhadap *alograf* akan didapatkan produk berupa kerangka kolagen yang berisi hidroksiapatit. Produk tersebut mengalami penurunan kandungan mikroba dan kemampuan antigenik. Beberapa indikasi penggunaan FDBC yaitu untuk merangsang penyembuhan tulang yang mengalami *non-union*, merangsang fusi pada spinal, dan mengisi rongga setelah kuretase tumor jinak tulang.⁽¹⁰⁰⁾

FDBC yang tidak mengalami demineralisasi akan membentuk tulang baru melalui proses osteokonduksi seperti pada donor tulang beku segar (*fresh frozen bone*). Secara teoritis seharusnya donor tulang juga memiliki potensi osteoinduksi karena BMP secara fisiologis akan dipicu oleh aktivitas osteoklas, tetapi hal ini belum ditunjukkan oleh bukti-bukti histologis yang kuat. Penelitian lain menunjukkan bahwa donor tulang yang tidak mengalami demineralisasi hanya berfungsi sebagai *scaffold* untuk membentuk tulang baru dengan cara osteokonduksi, sedangkan penelitian lainnya mengungkapkan bahwa mineralisasi mungkin menghambat pembentukan tulang melalui inhibisi pelepasan BMPs.⁽⁹⁹⁾

Salah satu syarat keberhasilan rekayasa jaringan adalah keberadaan lingkungan mikro (*microenvironment*), yakni sebuah lingkungan kondusif yang memberikan pengaruh positif terhadap terjadinya regenerasi sel punca mesenkimal menjadi sel yang kita kehendaki. Pemilihan kartilago sendi yang berasal dari hewan sapi sebagai salah satu alternatif *scaffold* yang memberikan pengaruh positif terhadap regenerasi defek kartilago sendi. Bahan ini diharapkan dapat berperan sebagai lingkungan mikro terhadap regenerasi sel punca.⁽¹⁰¹⁾

D. Platelet Rich Plasma (PRP)

Platelet Rich Plasma berperan penting dalam proses hemostatik normal dengan mempertahankan integritas vaskular dan mempertahankan hemostasis. Dalam perkembangan teknologi rekayasa jaringan, platelet tidak hanya diberikan untuk transfusi, namun juga untuk menginisiasi regenerasi jaringan yang mengalami cedera.

Pada tahun 1997, untuk pertama kalinya diperkenalkan gel *PRP* sebagai bahan alternatif pengganti perekat fibrin pada rekonstruksi bedah maksilofasial yang membutuhkan cangkok tulang.¹⁰² Gel platelet yang kaya

akan *growth factor* ini memberikan percepatan regenerasi penyembuhan tulang dan jaringan lunak yang mengalami cedera termasuk kartilago.

Gel PRP mengandung 6 macam faktor pertumbuhan antara lain *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β), *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF), *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), *Endothelial Cell Growth Factor* (ECGF), *β -Fibroblas Growth Factor* (β -FGF), dan *Insulin-like Growth Factor* (IGF-1). TGF- β berfungsi meningkatkan ekspresi fenotipe kondrosit dan sintesis matriks untuk regenerasi kartilago sendi melalui diferensiasi kondrogenik dari sel punca mesenkimal. PDGF berperan mempertahankan fenotipe kondrogenik yang serupa dengan hialin, IGF-1 menstimulasi sintesa proteoglikan dan menekan katabolismenya, sementara β -FGF, ECGF, dan VEGF berperan sebagai induktor kondrogenik. Penggunaan gel PRP pada cedera kartilago sendi akan merangsang terbentuknya *hyaline-like cartilage*.^(92,103)

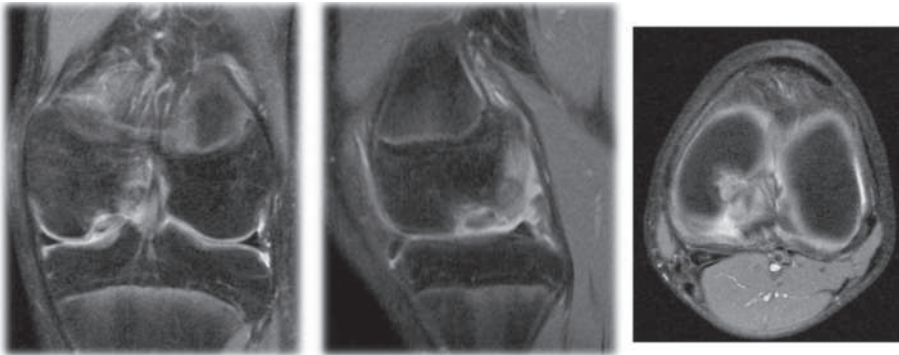
E. Laporan Kasus RSUD Dr. Soetomo

Studi ini melaporkan hasil dari laporan kasus yang berjudul “*Fungsi dari Kerusakan Osteokondral Lutut Yang Diterapi Dengan Campuran Selaput Amnion dan Rangka Sel Induk Mesenkim yang Diunggulkan yang Diikuti Selama 1,5 tahun di RSUD dr Soetomo*”.⁽¹⁰⁴⁾

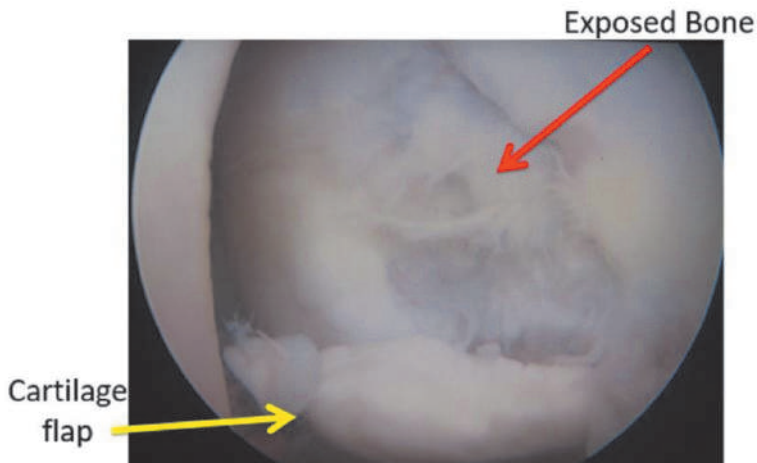
Pengobatan kerusakan kartilago sendi di lutut tetap menjadi tantangan bagi ahli bedah ortopedi. Kerusakan kartilago sendi pada sendi utama penopang berat badan kerap gagal untuk sembuh sendiri dan dapat diikuti dengan rasa nyeri, kehilangan fungsi, dan komplikasi jangka panjang seperti osteoarthritis. Berbagai pilihan saat ini telah dipraktikkan, mulai dari tindakan konservatif sampai berbagai jenis operasi, serta baru-baru ini penggunaan faktor pertumbuhan dan teknik terapi genetika. Hasil akhir metode ini biasanya berupa kartilago fibrosa yang tidak memiliki karakteristik biomekanik yang diperlukan untuk menahan tekanan yang terdistribusi di seluruh lutut. Baru-baru ini, sel induk mesenkimal (MSCs) telah menjadi salah satu kandidat potensial untuk terapi seluler yang memiliki kemampuan pembaruan diri, proliferasi, dan diferensiasi ke berbagai jenis jaringan mesenkim, termasuk tulang, tendon, otot, dan kartilago.⁽¹⁰⁴⁾

Studi ini melaporkan seorang pria berusia tujuh belas tahun yang mengeluhkan rasa nyeri di lutut kiri sejak 5 tahun yang lalu. Lututnya mengalami benturan dengan pemain lain saat bermain sepak bola. Dia tidak

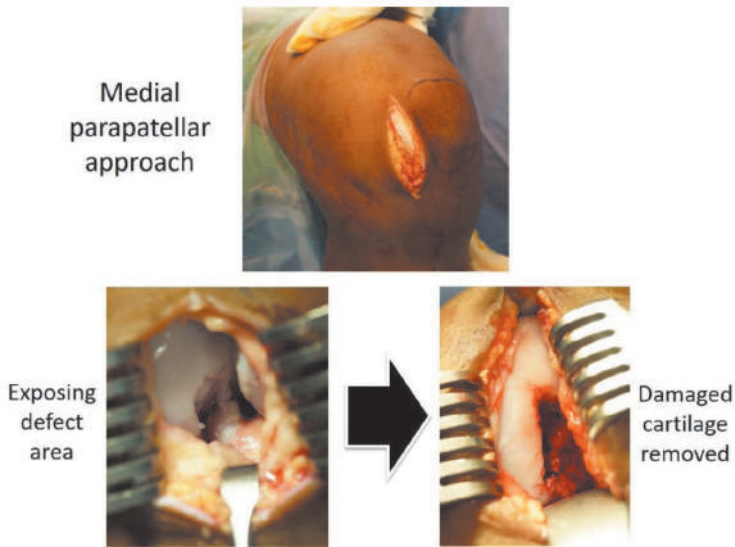
mampu melanjutkan permainan dan lututnya membengkak selama 4 minggu ke depan. Tidak ada perawatan yang diberikan pada awal cedera. Setelah bengkak pada lutut mereda, dia merasa sakit saat menopang tubuh dan memfleksikan lutut. Dari pemeriksaan MRI, pasien didiagnosis mengalami defek osteokondral pada kondilus medial femur kiri. Pasien menjalani prosedur restorasi defek osteokondral menggunakan campuran membran amnion dan rangka MSCs melalui teknik artroskopi.⁽¹⁰⁴⁾



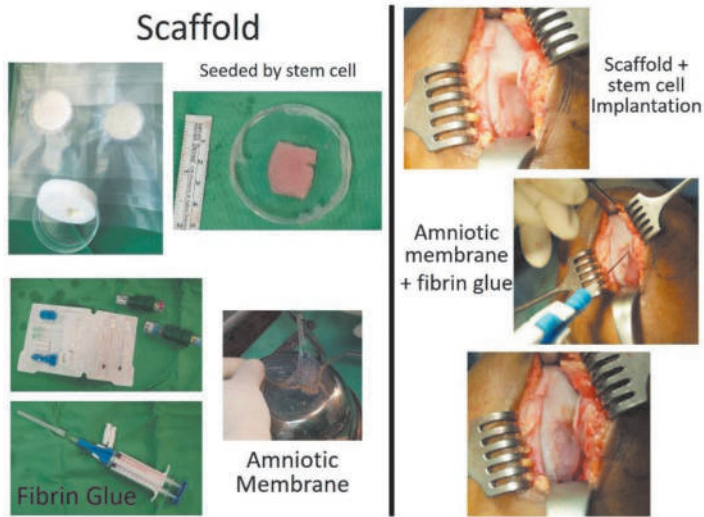
Gambar 6.6 MRI genu pasien usia 17 tahun dengan defek osteokondral pada kondilus medial femur



Gambar 6.7 Gambaran artroskopik genu pasien usia 17 tahun dengan defek osteokondral pada kondilus medial femur



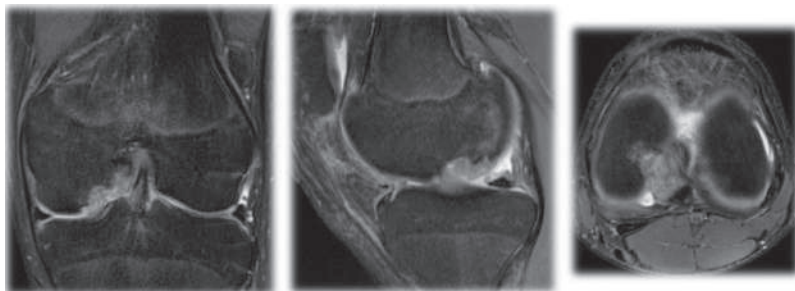
Gambar 6.8 Defek osteokondral pada kondilus medial femur



Gambar 6.9 Prosedur restorasi defek osteokondral di RSUD Dr.Soetomo

Penelitian ini membandingkan fungsi lutut menggunakan pengukuran *Knee Society Score* (KSS) dan *Oxford Knee Score* (OKS) sebelum operasi dan 1,5

(satu setengah) tahun setelah operasi. Hasil dari penelitian ini berupa nilai KSS sebesar 50 (*poor*) dan nilai OKS sebesar 31 (*mild to moderate*) pada saat sebelum operasi. Satu setengah tahun setelah operasi, nilai KSS sebesar 80 (*excellent*) dan OKS sebesar 48 (*satisfactory joint function*). Dari hasil ini dapat disimpulkan bahwa fungsi lutut saat ini lebih baik dari fungsi lutut sebelum menjalani operasi.⁽⁹⁶⁾



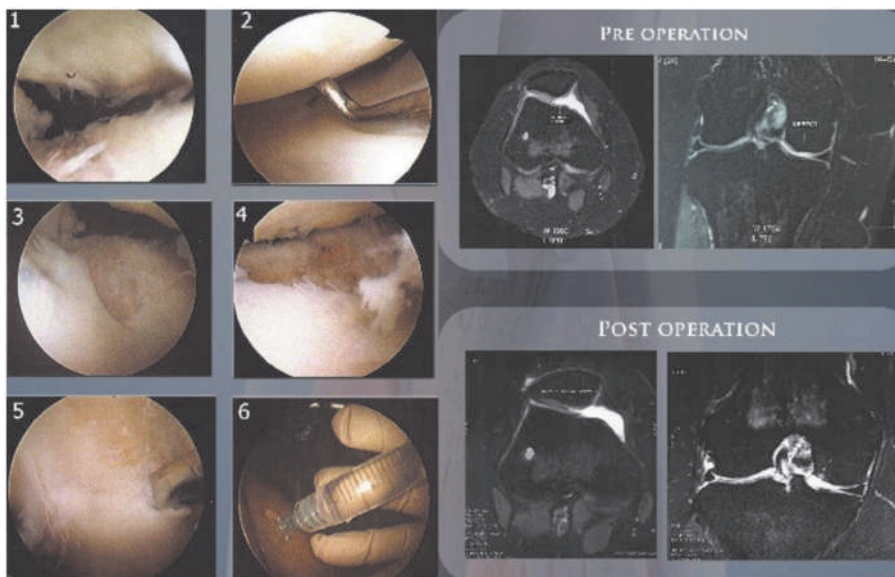
Gambar 6.10 MRI genu post-operatif



Gambar 6.11 Kondisi klinis pasien post-operatif

Kemudian berdasarkan laporan serial kasus pada pasien dengan defek osteokondral pada sendi patelofemoral di RS Dr. Soetomo yang dilakukan mikrofraktur, OAT, dan juga injeksi sel induk mesenkim. studi ini melaporkan 4 pasien dengan defek osteokondral dan dievaluasi KSS dan OKS 6 bulan

setelah dilakukan tindakan. Terapi dengan tindakan mikrofraktur per artroskopik dan juga injeksi sel induk mesenkim menunjukkan hasil klinis dan radiologis yang memuaskan dengan tingkat morbiditas yang rendah (Gambar 6.12).⁽¹⁰⁵⁾



Gambar 6.12 Tindakan mikrofraktur per artroskopik dan injeksi sel induk mesenkimal pada pasien dengan defek osteokondral pada sendi patelofemoral

F. Tata Laksana Kerusakan Kartilago Sendi di Malaysia

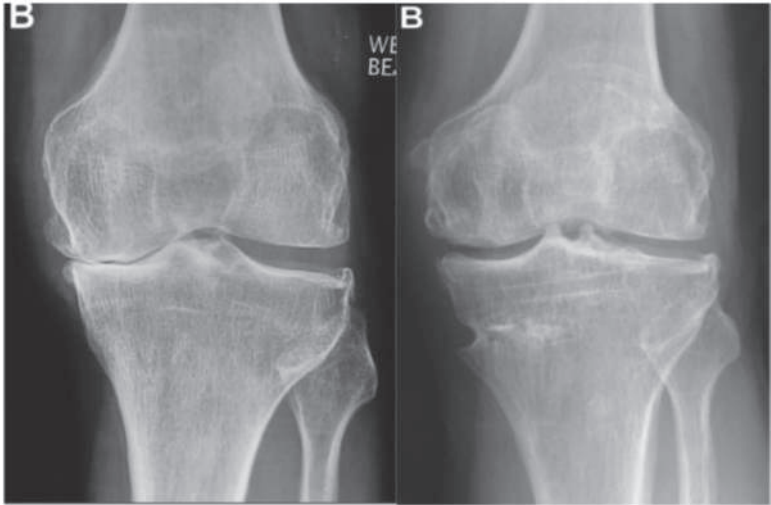
Pada tahun 2015 silam, sekumpulan ahli ortopedi di Malaysia yakni Saw *et al.* telah melakukan studi histologis mengenai perbaikan kerusakan kartilago lutut menggunakan terapi sel punca (*stem cell*). Metode ini memiliki kemampuan untuk memperbaiki kartilago dengan kualitas yang tinggi pada kasus-kasus osteoarthritis lutut, khususnya yang mengenai kompartemen medial lutut. Pendekatan ini menjadi pilihan untuk dilakukan bersama metode pembedahan yang sudah banyak dilakukan sebelumnya, yakni prosedur medial *open-wedge high tibial osteotomy* (HTO).^(106,109) Prosedur HTO yang dilakukan secara tunggal mencatat beberapa keberhasilan, tetapi dengan

bentukan morfologis dan kualitas kartilago yang bervariasi. Temuan secara histologis dari metode HTO menunjukkan bahwa perbaikan menyeluruh dapat terjadi, tetapi hampir seluruhnya dalam bentuk kartilago fibrosa (*fibrocartilage*).⁽¹⁰⁷⁻¹⁰⁹⁾

Metode yang digunakan pada studi ini menggunakan prosedur HTO yang digabungkan dengan artroskopi subkondral diikuti dengan injeksi sel punca multipel hingga 18 bulan. Sel punca yang digunakan merupakan sel punca yang berasal dari darah tepi (PBSC) dengan pengambilan melalui aferesis, ditambah dengan kandungan asam hialuronat (HA). PBSC yang dimaksud mengandung sel punca hematopoietik (HSC), sel punca mesenkim (MSC), leukosit, platelet, faktor-faktor pertumbuhan (GF), dan eritrosit dalam jumlah kecil.^(110,111)

Sebuah studi klinis membuktikan bahwa PBSC memiliki potensi besar untuk memperbaiki kartilago. Bahkan pada beberapa studi lain dikatakan bahwa potensi PBSC kurang lebih sama dengan potensi BMSC dalam hal potensi diferensiasi menjadi sel kartilago, baik pada studi *in vitro* maupun *in vivo*. Hal ini disebabkan oleh kandungan HSC, MSC, dan GF dalam PBSC yang memainkan peranan penting dalam inisiasi pembentukan kartilago baru (kondrogenesis), sebagaimana memicu efek parakrin dalam perbaikan jaringan kartilago. Di sisi lain, kandungan HA diketahui berperan penting dalam pembentukan matriks kartilago baru.⁽¹¹²⁻¹¹⁹⁾

Pendekatan perbaikan kartilago menggunakan PBSC ini berdasar pada pemikiran bahwa kapasitas perbaikan jaringan melalui sel punca endogen memiliki keterbatasan yang menonjol sehingga diperlukan suatu stimulasi lain. Keterbatasan ini disebabkan oleh faktor usia pasien yang menurunkan kapasitas regenerasi dari sel punca endogen sehingga diperlukan bantuan regeneratif dari sel punca eksogen.^(120,121) Potensi PBSC inilah yang dimanfaatkan oleh ahli ortopedi di Malaysia untuk diinjeksikan secara intra-artikular ke lutut pasien sehingga membantu kinerja BMSC endogen. Selain melakukan inisiasi kondrogenesis, PBSC turut menunjang rekrutmen BMSC endogen dalam jumlah besar menuju lokasi kerusakan kartilago.^(122,123)



Gambar 6.14 Perbandingan radiografis kartilago sendi lutut sisi medial sebelum (kiri) dan sesudah (kanan) perbaikan menggunakan prosedur HTO dan injeksi PBSC.⁽¹²³⁾

Image Location	Intra-operative	2 years	H&E	Tissue morphology	Safranin-O	Collagen I	Collagen II
MFC							
MTP							

Gambar 6.13 Outcome yang diamati melalui artroskopi dan penilaian histologik dari kartilago sisi kondilus medial femur dan plateau medial tibia pada seorang pasien berusia 49 tahun.⁽³⁷⁾

Studi yang dilakukan tersebut menggunakan sistem penilaian *International Cartilage Repair Society (ICRS) II*. Sistem ini dibuat untuk mengukur dan membandingkan jaringan kartilago yang telah diperbaiki dengan jaringan kartilago normal berdasarkan morfologi, integrasi, dan komposisi kartilago. Setelah dilakukan prosedur HTO dan injeksi PRBC, hasil yang didapat pada studi ini menunjukkan kondrogenesis kompartemen medial lutut mencapai 91% dibanding dengan skor kartilago normal yang mencapai 96% ($p=0.0065$; $p<0.05$). Capaian secara histologis dan radiografis dapat dilihat pada Gambar 6.11 dan 6.12.

Temuan tersebut dianggap memuaskan, ditambah dengan kandungan proteoglikan dan kolagen tipe 2 dalam jumlah yang signifikan. Tidak didapatkan adanya infeksi, *delayed union*, maupun *non-union*. Meski demikian, hasil penelitian kombinasi HTO dan injeksi sel punca tersebut perlu dibuktikan dalam studi yang lebih panjang (*long-term result*). Kini, studi Saw *et al.* tersebut telah memasuki tahap kedua *randomized controlled trial (RCT)* dengan ukuran kerusakan kartilago sendi dalam skala yang lebih besar dan lebih bervariasi.

Take Home Message

- a. Cedera kartilago sendi tidak pernah bisa sembuh sempurna karena kartilago bersifat hiposeluler, aneural, alimfatik, dan avaskular.
- b. Apabila kartilago sendi mengalami cedera, proses penyembuhan yang dapat dialaminya antara lain bisa tidak sembuh, sembuh dengan fibrokartilago, sembuh dengan *hyaline-like cartilage*, atau sembuh dengan hialin
- c. Pemberian terapi injeksi HA, PRP, dan *stem cell* membutuhkan tindakan mikrofraktur untuk merangsang suplai vaskular kartilago sendi yang berasal dari *subchondral bone*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Huber M, Trattnig S, F L. Anatomy, Biochemistry, and Physiology of Articular Cartilage. *Invest Radiol*. 2000;35(10):573-580.
2. Ramachandran M. *Basic Orthopaedic Science: The Stanmore Guide*. United States: CRC Press; 2006.
3. Sophia J, Bedi A, Rodeo S. The Basic Science of Articular Cartilage : *Sports Health*. 2009;1(6):461-468. doi:10.1177/1941738109350438.
4. García-carvajal ZY, Garcíadieago-cázares D, Velasquillo C, Ibarra C. Cartilage Tissue Engineering: The Role of Extracellular Matrix (ECM) and Novel Strategies. In: *Regenerative Medicine and Tissue Engineering*. InTech Europe; 2013:365-397. doi:10.5772/55917.
5. Roughley PJ. Cartilage and Bone Biochemistry and Physiology. *Cell Physiol*. 2002;1-33.
6. Muir H. The chondrocyte, architect of cartilage. Biomechanics, structure, function and molecular biology of cartilage matrix macromolecules. *BioEssays*. 1995;17:1039-1048.
7. Milner PI, Wilkins RJ, Gibson JS. Cellular Physiology of Articular Cartilage in Health and Disease. In: Rothschild BM, ed. *Principles of Osteoarthritis – Its Definition, Character, Derivation and Modality-Related Recognition*. Rijeka: InTech Europe; 2006:567-590.
8. Depalma AA, Gruson KI. Management of cartilage defects in the shoulder. 2012:254-262. doi:10.1007/s12178-012-9131-1.
9. Memon a R, Quinlan JF. Surgical treatment of articular cartilage defects in the knee: are we winning? *Adv Orthop*. 2012;2012:528423. doi:10.1155/2012/528423.
10. Falah M, Nierenberg G, Soudry M, Hayden M, Volpin G. Treatment of articular cartilage lesions of the knee. 2010:621-630. doi:10.1007/s00264-010-0959-y.
11. Hutson M, Speed C. *Sports Injuries*.; 2011. doi:10.1016/B978-0-12-801238-3.03049-X.
12. Twyman RS, Desai K, Aichroth PM. Osteochondritis dissecans of the knee. A long-term study. *J Bone Jt Surg Br*. 1991;73(3):461-464.

13. Årøen A, Røtterud JH, Sivertsen EA. Agreement in Arthroscopic and Arthrotomy Assessment of Full-Thickness Articular Cartilage Lesions of the Knee in a Clinical Setting in 33 Consecutive Patients. *Cartilage*. 2013;4(3):214-218. doi:10.1177/1947603513483546.
14. Widuchowski W, Widuchowski J, Trzaska T. Articular cartilage defects: Study of 25,124 knee arthroscopies. *Knee*. 2007;14(3):177-182. doi:10.1016/j.knee.2007.02.001.
15. Hjelle K, Solheim E, Strand T, Muri R, Brittberg M. Articular cartilage defects in 1,000 knee arthroscopies. *Arthroscopy*. 2002;18(7):730-734. doi:10.1053/jars.2002.32839.
16. Mäenpää H, Lehto MU. Patellofemoral osteoarthritis after patellar dislocation. *Clin Orthop Relat Res*. 1997;(339):156-162. doi:10.1097/00003086-199706000-00021.
17. Elias DA, White LM, Fithian DC. Acute lateral patellar dislocation at MR imaging: injury patterns of medial patellar soft-tissue restraints and osteochondral injuries of the inferomedial patella. *Radiology*. 2002;225(3):736-743. doi:10.1148/radiol.2253011578.
18. Drogset JO, Grøntvedt T. Anterior cruciate ligament reconstruction with and without a ligament augmentation device : results at 8-Year follow-up. *Am J Sports Med*. 2002;30(6):851-856. doi:10.1177/03635465020300061601.
19. Røtterud JH, Sivertsen EA, Forssblad M, Engebretsen L, Årøen A. Effect on Patient-Reported Outcomes of Debridement or Microfracture of Concomitant Full-Thickness Cartilage Lesions in Anterior Cruciate Ligament-Reconstructed Knees. *Am J Sports Med*. 2016;44(2):337-344. doi:10.1177/0363546515617468.
20. Tveit M, Rosengren BE, Nilsson J-Å, Karlsson MK. Former Male Elite Athletes Have a Higher Prevalence of Osteoarthritis and Arthroplasty in the Hip and Knee Than Expected. *Am J Sports Med*. 2012;40(3):527-533. doi:10.1177/0363546511429278.
21. Dagenais S, Garbedian S, Wai EK. Systematic review of the prevalence of radiographic primary hip Osteoarthritis. In: *Clinical Orthopaedics and Related Research*. Vol 467. ; 2009:623-637. doi:10.1007/s11999-008-0625-5.
22. Aydingoz U, Ozturk MH. MR imaging of the acetabular labrum: A comparative study of both hips in 180 asymptomatic volunteers. *Eur Radiol*. 2001;11(4):567-574. doi:10.1007/s003300000597.

23. O'Neill PJ, Van Aman SE, Guyton GP. Is MRI adequate to detect lesions in patients with ankle instability? *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468(4):1115-1119. doi:10.1007/s11999-009-1131-0.
24. Rolf CG, Barclay C, Riyami M, George J. The importance of early arthroscopy in athletes with painful cartilage lesions of the ankle: a prospective study of 61 consecutive cases. *J Orthop Surg Res.* 2006;1:4. doi:10.1186/1749-799X-1-4.
25. Komenda G a, Ferkel RD. Arthroscopic findings associated with the unstable ankle. *Foot ankle Int / Am Orthop Foot Ankle Soc [and] Swiss Foot Ankle Soc.* 1999;20(11):708-713. doi:10.1177/107110079902001106.
26. Schäfer D, Hintermann B. Arthroscopic assessment of the chronic unstable ankle joint. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 1996;4(1):48-52.
27. Takao M, Uchio Y, Naito K, Fukazawa I, Ochi M. Arthroscopic assessment for intra-articular disorders in residual ankle disability after sprain. *Am J Sports Med.* 2005;33(5):686-692. doi:10.1177/0363546504270566.
28. Schäfer D, Boss A, Hintermann B. Accuracy of arthroscopic assessment of anterior ankle cartilage lesions. *Foot Ankle Int.* 2003;24(4):317-320.
29. Dettlerline AJ, Goldstein JL, Rue JP, Bach Jr. BR. Evaluation and treatment of osteochondritis dissecans lesions of the knee. *J Knee Surg.* 2008;21(2):106-115.
30. Kocher MS. Management of Osteochondritis Dissecans of the Knee: Current Concepts Review. *Am J Sports Med.* 2006;34(7):1181-1191. doi:10.1177/0363546506290127.
31. Solomon L. Crystal deposition disorders. In: Solomon L, Warwick D, Nayagam S, eds. *Apley's System of Orthopaedics and Fractures.* 9th ed. Bristol, UK; 2010:77-84.
32. Costain DJ, Crawford RW. Fresh-frozen vs. irradiated allograft bone in orthopaedic reconstructive surgery. *Injury.* 2009;40(12):1260-1264. doi:10.1016/j.injury.2009.01.116.
33. Clanton TO, DeLee JC. Osteochondritis dissecans. History, pathophysiology and current treatment concepts. *Clin Orthop Relat Res.* 1982;(167):50-64. doi:10.1097/00003086-198207000-00009.
34. Kadakia AP, Sarkar J. Osteochondritis dissecans of the talus involving the subtalar joint: a case report. *J Foot Ankle Surg.* 2007;46(6):488-492. doi:10.1053/j.jfas.2007.06.005.

35. Jacobs B, Sherwin SH. Knee Osteochondritis Dissecans Medication. 2011.
36. Kutscha-Lissberg F, Singer P, Vécsei V, Marlovits S. [Osteochondritis dissecans of the knee joint]. *Radiologe*. 2004;44(8):783-788. doi:10.1007/s00117-004-1086-9.
37. Faisal Y. *Penyakit Tulang Dan Persendian*. Jakarta: Pustaka Popular Obor; 2006.
38. Mestriner LA. Osteochondritis Dissecans of the Knee: Diagnosis and Treatment. *Rev Bras Orthop*. 2012;47(5):553-562. doi:10.1016/S2255-4971(15)30003-3.
39. Thompson J. *Netter's Concise Orthopedic Anatomy*. 2nd ed. US: Elsevier; 2010.
40. Pascual-Garrido C, Hao J, Schrock J, Mei-Dan O, Chahla J. Arthroscopic Juvenile Allograft Cartilage Implantation for Cartilage Lesions of the Hip. *Arthrosc Tech*. 2016;5(4):e929-e933. doi:10.1016/j.eats.2016.04.018.
41. Bekkers JEJ, Creemers LB, Dhert WJA, Saris DBF. Diagnostic Modalities for Diseased Articular Cartilage-From Defect to Degeneration: A Review. *Cartilage*. 2010;1(3):157-164. doi:10.1177/1947603510364539.
42. Eckstein F, Burstein D, Link TM. Quantitative MRI of cartilage and bone: degenerative changes in osteoarthritis. *NMR Biomed*. 2006;19(7):822-854. doi:10.1002/nbm.1063.
43. Zhou S-F, Zhang Z, Zhong X, et al. Matrix-induced autologous chondrocyte implantation for the treatment of chondral defects of the knees in Chinese patients. *Drug Des Devel Ther*. December 2014:2439. doi:10.2147/DDDT.S71356.
44. Kornaat PR, Ceulemans RYT, Kroon HM, et al. MRI assessment of knee osteoarthritis: Knee Osteoarthritis Scoring System (KOSS)--inter-observer and intra-observer reproducibility of a compartment-based scoring system. *Skeletal Radiol*. 2005;34(2):95-102. doi:10.1007/s00256-004-0828-0.
45. Liess C, Lüsse S, Karger N, Heller M, Glüer C-C. Detection of changes in cartilage water content using MRI T2-mapping *in vivo*. *Osteoarthr Cartil*. 2002;10(12):907-913.
46. Fragonas E, Mlynárik V, Jellú V, et al. Correlation between biochemical composition and magnetic resonance appearance of articular cartilage. *Osteoarthr Cartil*. 1998;6(1):24-32. doi:10.1053/joca.1997.0089.

47. Gray ML, Burstein D, Kim YJ, Maroudas A. 2007 Elizabeth Winston Lanier Award Winner. Magnetic resonance imaging of cartilage glycosaminoglycan: basic principles, imaging technique, and clinical applications. *J Orthop Res.* 2008;26(3):281-291. doi:10.1002/jor.20482.
48. Bashir A, Gray ML, Hartke J, Burstein D. Nondestructive imaging of human cartilage glycosaminoglycan concentration by MRI. *Magn Reson Med.* 1999;41(5):857-865. doi:10.1002/(SICI)1522-2594(199905)41:5<857::AID-MRM1>3.0.CO;2-E.
49. Young AA, Stanwell P, Williams A, et al. Glycosaminoglycan Content of Knee Cartilage Following Posterior Cruciate Ligament Rupture Demonstrated by Magnetic Resonance Imaging. *J Bone Jt Surg Am.* 2005;87-A(12):2763-2767. doi:10.2106/JBJS.D.02923.
50. Tiderius CJ, Olsson LE, Nyquist F, Dahlberg L. Cartilage glycosaminoglycan loss in the acute phase after an anterior cruciate ligament injury: Delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of cartilage and synovial fluid analysis. *Arthritis Rheum.* 2005;52(1):120-127. doi:10.1002/art.20795.
51. Dougados M, Ayral X, Listrat V, et al. The SFA system for assessing articular cartilage lesions at arthroscopy of the knee. *Arthroscopy.* 1994;10(1):69-77. doi:10.1016/S0749-8063(05)80295-6.
52. Camp CL, Stuart MJ, Krych AJ. Current concepts of articular cartilage restoration techniques in the knee. *Sports Health.* 2014;6(3):265-273. doi:10.1177/1941738113508917.
53. Trice ME, Bugbee WD, Greenwald AS, Helm C. Articular Cartilage Restoration: A Review of Currently Available Methods. *Am Acad Orthop Surg.* 2010;6.
54. Knutsen G. A Randomized Trial Comparing Autologous Chondrocyte Implantation with Microfracture<sbt aid="1140484">Findings at Five Years</sbt> *J Bone Jt Surg.* 2007;89(10):2105. doi:10.2106/JBJS.G.00003.
55. Seo S-S, Kim C-W, Jung D-W. Management of Focal Chondral Lesion in the Knee Joint. *Knee Surg Relat Res.* 2011;23(4):185-196. doi:10.5792/ksrr.2011.23.4.185.
56. Mithoefer K, McAdams T, Williams RJ, Kreuz PC, Mandelbaum BR. Clinical efficacy of the microfracture technique for articular cartilage

- repair in the knee: an evidence-based systematic analysis. *Am J Sports Med.* 2009;37(10):2053-2063. doi:10.1177/0363546508328414.
57. Gobbi A, Nunag P, Malinowski K. Treatment of full thickness chondral lesions of the knee with microfracture in a group of athletes. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2005;13(3):213-221. doi:10.1007/s00167-004-0499-3.
 58. Mithoefer K, Hambly K, Della Villa S, Silvers H, Mandelbaum BR. Return to sports participation after articular cartilage repair in the knee: scientific evidence. *Am J Sports Med.* 2009;37 Suppl 1:167S-76S. doi:10.1177/0363546509351650.
 59. Gudas R, Kalesinskas RJ, Kimtys V, et al. A prospective randomized clinical study of mosaic osteochondral autologous transplantation versus microfracture for the treatment of osteochondral defects in the knee joint in young athletes. *Arthroscopy.* 2005;21(9):1066-1075. doi:10.1016/j.arthro.2005.06.018.
 60. Knutsen G, Drogset JO, Engebretsen L, et al. A randomized trial comparing autologous chondrocyte implantation with microfracture. Findings at five years. *J Bone Joint Surg Am.* 2007;89(10):2105-2112. doi:10.2106/JBJS.G.00003.
 61. Minas T, Gomoll AH, Rosenberger R, Royce RO, Bryant T. Increased failure rate of autologous chondrocyte implantation after previous treatment with marrow stimulation techniques. *Am J Sports Med.* 2009;37(5):902-908. doi:10.1177/0363546508330137.
 62. Hangody L, Fules P, Füles P. Autologous osteochondral mosaicplasty for the treatment of full-thickness defects of weight-bearing joints: ten years of experimental and clinical experience. *J Bone Jt Surg Am.* 2003;85-A Suppl(suppl 2):25-32. doi:10.1002/1529-0131(199808)41:8<1331::aid-art2>3.0.co.
 63. Hangody L, Vászárhelyi G, Hangody LR, et al. Autologous osteochondral grafting--technique and long-term results. *Injury.* 2008;39 Suppl 1:S32-9. doi:10.1016/j.injury.2008.01.041.
 64. Hangody L, Füles P. Autologous osteochondral mosaicplasty for the treatment of full-thickness defects of weight-bearing joints: ten years of experimental and clinical experience. *J Bone Joint Surg Am.* 2003;85-A Suppl:25-32.

65. Bentley G, Biant LC, Carrington RWJ, et al. A prospective, randomised comparison of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for osteochondral defects in the knee. *J Bone Joint Surg Br.* 2003;85(2):223-230.
66. Kon E, Filardo G, Di Martino A, Marcacci M. ACI and MACI. *J Knee Surg.* 2012;25(1):017-022. doi:10.1055/s-0031-1299651.
67. Langer F, Gross AE. Immunogenicity of allograft articular cartilage. *J Bone Joint Surg Am.* 1974;56(2):297-304.
68. Demange M, Gomoll AH. The use of osteochondral allografts in the management of cartilage defects. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2012;5(3):229-235. doi:10.1007/s12178-012-9132-0.
69. Minas T, Gomoll AH, Rosenberger R, Royce RO, Bryant T. Increased Failure Rate of Autologous Chondrocyte Implantation After Previous Treatment With Marrow Stimulation Techniques. *Am J Sports Med.* 2009;37(5):902-908. doi:10.1177/0363546508330137.
70. Minas T. Autologous chondrocyte implantation for focal chondral defects of the knee. *Clin Orthop Relat Res.* 2001;(391 Suppl):S349-61.
71. Peterson L, Brittberg M, Kiviranta I, Akerlund EL, Lindahl A. Autologous chondrocyte transplantation. Biomechanics and long-term durability. *Am J Sport Med.* 2002;30(1):2-12. doi:10.1053/j.otsm.2012.03.009.
72. Micheli LJ, Moseley JB, Anderson AF, et al. Articular cartilage defects of the distal femur in children and adolescents: treatment with autologous chondrocyte implantation. *J Pediatr Orthop.* 2006;26(4):455-460. doi:10.1097/01.bpo.0000224565.72762.eb.
73. Bentley G, Biant L, Carrington R, et al. A prospective, randomised comparison of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for osteochondral defects in the knee. *J Bone Jt Surg Br.* 2003;85(2):223-230. doi:10.1302/0301-620X.85B2.13543.
74. Wright RW, Huston LJ, Haas AK, et al. Effect of Graft Choice on the Outcome of Revision Anterior Cruciate Ligament Reconstruction in the Multicenter ACL Revision Study (MARS) Cohort. *Am J Sports Med.* 2014;42(10):2301-2310. doi:10.1177/0363546514549005.
75. Vasiliadis HS, Wasiak J. Autologous chondrocyte implantation for full thickness articular cartilage defects of the knee. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(10):CD003323. doi:10.1002/14651858.CD003323.pub3.

76. Marcacci M, Zaffagnini S, Kon E, Visani A, Iacono F, Loreti I. Arthroscopic autologous chondrocyte transplantation: technical note. *Knee Surg Sport Traumatol Arthrosc.* 2002;10(3):154-159. doi:10.1007/s00167-001-0275-6.
77. Freed LE, Marquis JC, Nohria A, Emmanuel J, Mikos AG, Langer R. Neocartilage formation *in vitro* and *in vivo* using cells cultured on synthetic biodegradable polymers. *J Biomed Mater Res.* 1993;27(1):11-23. doi:10.1002/jbm.820270104.
78. Grigolo B, Lisignoli G, Piacentini A, et al. Evidence for redifferentiation of human chondrocytes grown on a hyaluronan-based biomaterial (HYAFF[®]11): Molecular, immunohistochemical and ultrastructural analysis. *Biomaterials.* 2002;23(4):1187-1195. doi:10.1016/S0142-9612(01)00236-8.
79. Erggelet C, Sittertinger M, Lahm A. The arthroscopic implantation of autologous chondrocytes for the treatment of full-thickness cartilage defects of the knee joint. *Arthrosc - J Arthrosc Relat Surg.* 2003;19(1):108-110. doi:10.1053/jars.2003.50025.
80. Ferruzzi A, Buda R, Faldini C, et al. Autologous Chondrocyte Implantation in the Knee Joint: Open Compared with Arthroscopic Technique. *J Bone Jt Surgery-American Vol.* 2008;90(Suppl 4):90-101. doi:10.2106/JBJS.H.00633.
81. Yang PJ, Temenoff JS. Engineering Orthopedic Tissue Interfaces. *Tissue Eng Part B Rev.* 2009;15(2):127-141. doi:10.1089/ten.teb.2008.0371.
82. Sarvazyan N. Creation of Living Tissue: An Engineering Feat. In: Obradović B, ed. *Cell and Tissue Engineering.* Heidelberg: Springer; 2012:1-8.
83. Baroli B. Hydrogels in tissue engineering. In: *Cell and Tissue Engineering.* Vol 9783642219. ; 2012:197-216. doi:10.1007/978-3-642-21913-9_10.
84. Guilak F, Hung CT, Vanderby R. J. *Cell and Tissue Engineering.* Vol 122.; 2000. doi:10.1115/1.429649.
85. Rauh J, Milan F, Günther K-P, Stiehler M. Bioreactor Systems for Bone Tissue Engineering. *Tissue Eng Part B Rev.* 2011;17(4):263-280. doi:10.1089/ten.teb.2010.0612.
86. Shrivats AR, McDermott MC, Hollinger JO. Bone tissue engineering: State of the union. *Drug Discov Today.* 2014;19(6):781-786. doi:10.1016/j.drudis.2014.04.010.
87. Ueda M. *Applied Tissue Engineering.*; 2011. doi:10.5772/2630.

88. Lanza R, Langer R, Vacanti JP. *Principles of Tissue Engineering: Fourth Edition.*; 2013. doi:10.1016/C2011-0-07193-4.
89. Wakitani S, Imoto K, Yamamoto T, Saito M, Murata N, Yoneda M. Human autologous culture expanded bone marrow-mesenchymal cell transplantation for repair of cartilage defects in osteoarthritic knees. *Osteoarthr Cartil.* 2002;10(3):199-206. doi:10.1053/joca.2001.0504.
90. Solchaga L a, Yoo JU, Lundberg M, et al. Hyaluronan-based polymers in the treatment of osteochondral defects. *J Orthop Res.* 2000;18(5):773-780. doi:10.1002/jor.1100180515.
91. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg.* 2003;97(2):534-40, table of contents. doi:10.1213/01.ane.0000068822.10113.9e.
92. Alexander PG, Hofer HR, Clark KL, Tuan RS. *Chapter 54 - Mesenchymal Stem Cells in Musculoskeletal Tissue Engineering.*; 2014. doi:http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-398358-9.00054-9.
93. Barry FP. Mesenchymal stem cell therapy in joint disease. *Novartis Found Symp.* 2003;249:86-96-102, 170-174, 239-241.
94. De Bari C, Dell'Accio F, Tylzanowski P, Luyten FP. Multipotent mesenchymal stem cells from adult human synovial membrane. *Arthritis Rheum.* 2001;44(8):1928-1942. doi:10.1002/1529-0131(200108)44:8<1928::AID-ART331>3.0.CO;2-P.
95. Williams R. Articular Cartilage Repair: Clinical Approach and Decision Making. *Oper Tech Orthop.* 2006;16(4):218-226. doi:10.1053/j.oto.2006.09.002.
96. Utomo D, Rantam F, Ferdiansyah, Purwati. Regeneration Mechanism of Full Thickness Cartilage Defect Using Combination of Freeze Dried Bovine Cartilage Scaffold - Allogenic Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells - Platelet Rich Plasma Composite (SMPC) Implantation. *BBBE.* 2017;31:70-82. doi:10.4028/www.scientific.net/JBBBE.31.70.
97. Boyan BD, Weesner TC, Lohmann CH, et al. Porcine Fetal Enamel Matrix Derivative Enhances Bone Formation Induced by Demineralized Freeze Dried Bone Allograft In Vivo. *J Periodontol.* 2000;71(8):1278-1286. doi:10.1902/jop.2000.71.8.1278.

98. Heo SY, Lee HB, Lee KC, Kim MS, Na CS, Kim NS. Biomechanical assessment of freeze-dried allograft cortical bone plate graft in canine bone defect model. *Vet Med (Praha)*. 2009;54(4):183-190.
99. Seiler JG, Johnson J. Iliac crest autogenous bone grafting: donor site complications. *J South Orthop Assoc*. 2000;9(2):91-97.
100. Vangsness CT, Garcia I a, Mills CR, Kainer M a, Roberts MR, Moore TM. Allograft transplantation in the knee: tissue regulation, procurement, processing, and sterilization. *Am J Sports Med*. 2003;31(3):474-481. doi:10.1177/0363546510363462.
101. Reddi A. Cartilage morphogenetic proteins: role in joint development, homeostasis, and regeneration. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(Suppl 2):ii73-ii78. doi:10.1136/ard.62.suppl_2.ii73.
102. Whitaker MJ, Quirk RA, Howdle SM, Shakesheff KM. Growth factor release from tissue engineering scaffolds. *J Pharm Pharmacol*. 2001;53(11):1427-1437. doi:10.1211/0022357011777963.
103. Tae S-K, Lee S-H, Park J-S, Im G-I. Mesenchymal stem cells for tissue engineering and regenerative medicine. *Biomed Mater*. 2006;1(2):63-71. doi:10.1088/1748-6041/1/2/003.
104. Utomo DN, Affan RP. *Functional Outcome Of Osteochondral Defect Of the Knee Treated By Composite Amniotic Membrane And Scaffold Seeded Mesenchymal Stem Cell : A Case Report With 1,5-Years Followup*. Surabaya; 2016.
105. Utomo D, Fachrizal A, Ferdiansyah, Suroto H, Purwati. *Functional Outcomes of Arthroscopic Microfracture and Mesenchymal Stem Cell Injection in Patient with Osteochondral Defects on the Patello Femoral Joint*; 2017.
106. Jung W, Takeuchi R, Chung C. Second-look arthroscopic assessment of cartilage regeneration after medial opening-wedge high tibial osteotomy. *Arthroscopy*. 2014;30:72-79.
107. Wakabayashi S, Akizuki S, Takizawa T, Yasukawa Y. A comparison of the healing potential of fibrillated cartilage versus eburnated bone in osteoarthritic knees after high tibial osteotomy: An arthroscopic study with 1-year follow-up. *Arthroscopy*. 2002;18:272-278.
108. Kanamiya T, Naito M, Hara M, Yoshimura I. The influences of biomechanical factors on cartilage regeneration after high tibial osteotomy for knees with medial compartment osteoarthritis: Clinical and arthroscopic observations. *Arthroscopy*. 2002;18:725-729.

109. Koshino T, Wada S, Ara Y, Saito T. Regeneration of degenerated articular cartilage after high tibial valgus osteotomy for medial compartmental osteoarthritis of the knee. *Knee*. 2003;10:229-236.
110. Rowley S, Yu J, Gooley T. Trafficking of CD34⁺ cells into the peripheral circulation during collection of peripheral blood stem cells by apheresis. *Bone Marrow Transpl*. 2001;28:649-656.
111. Stroncek D, Clay M, Smith J. Composition of peripheral blood progenitor cell components collected from healthy donors. *Transfusion*. 1997;37:411-417.
112. Turajane T, Chaweewannakorn, U Larbpaiboonpong V. Combination of intra-articular autologous activated peripheral blood stem cells with growth factor addition/ preservation and hyaluronic acid in conjunction with arthroscopic microdrilling mesenchymal cell stimulation improves quality of life and regenera. *J Med Assoc Thai*. 2013;96:580-588.
113. Fu W, Ao Y, Ke X. Repair of large full-thickness cartilage defect by activating endogenous peripheral blood stem cells and autologous periosteum flap transplantation. *Knee*. 2014;21:609-612.
114. Chong P, Selvaratnam L, Abbas A, Kamarul T. Human peripheral blood derived mesenchymal stem cells demonstrate similar characteristics and chondrogenic differentiation potential to bone marrow derived mesenchymal stem cells. *J Orthop Res*. 2012;30:634-642.
115. Fu W, Zhou C, Yu J. A new source of mesenchymal stem cells for articular cartilage repair: MSCs derived from mobilized peripheral blood share similar biological characteristics *in vitro* and chondrogenesis *in vivo* as MSCs from bone marrow in a rabbit model. *Am J Sport Med*. 2014;42:592-601.
116. Turajane T, Thitiset T, Honsawek S, Chaveewanakorn U, Aojanepong J, Papadopoulos K. Assessment of chondrogenic differentiation potential of autologous activated peripheral blood stem cells on human early osteoarthritic cancellous tibial bone scaffold. *Musculoskelet Surg*. 2004;98:35-43.
117. Mehrotra M, Williams C, Ogawa M, LaRue A. Hematopoietic stem cells give rise to osteo-chondrogenic cells. *Blood Cells Mol Dis*. 2013;50:41-49.
118. Saw K, Anz A, Stabile K. Articular cartilage regeneration with stem cells. In: Dragoo J, ed. *Modern Arthroscopy*. Rijeka, Croatia: InTech; 2011:130-174.

119. Saw K, Hussin P, Loke S. Articular cartilage regeneration with autologous marrow aspirate and hyaluronic acid: An experimental study in a goat model. *Arthroscopy*. 2009;25:1391-1400.
120. Griffith L, Naughton G. Tissue engineering current challenges and expanding opportunities. *Science (80-)*. 2002;295:1009-1014.
121. Lutolf M, Gilbert P, Blau H. Designing materials to direct stem-cell fate. *Nature*. 2009;462:433-441.
122. Parekkadan B, Milwid J. Mesenchymal stem cells as therapeutics. *Annu Rev Biomed Eng*. 201AD;12:87-117.
123. Fong E, Chan C, Goodman S. Stem cell homing in musculoskeletal injury. *Biomaterials*. 2011;32:395-409.